Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada

Rapport 1985

CONTRACEPTIFS ORAUX

Canada

85-6055/

CONTRACEPTIFS ORAUX, RAPPORT 1985
PRÉSENTÉ PAR LE COMITÉ CONSULTATIF SPÉCIAL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION
À LA
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PROTECTION DE LA SANTÉ,
MINISTÈRE DE LA SANTÉ NATIONALE ET DU BIEN-ÊTRE SOCIAL, CANADA

Publication autorisée par
l'Honorable Jake Epp,
Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Also available in English under the title
«Report on Oral Contraceptives, 1985»

COMITÉ CONSULTATIF SPÉCIAL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Docteur Jack H. Walters (président)
Professeur d'obstétrique et de gynécologie
Université d'Ottawa

Docteur Cedric J. Carter
Assistant-professeur de médecine
Université McMaster

Docteur Mary E. Halperin
Assistant-professeur d'obstétrique et de gynécologie
Université de Toronto

Docteur Mary Ellen Kirk
Professeur adjoint de pathologie et d'obstétrique-gynécologie
Université Western Ontario

Docteur Yves Lefebvre
Professeur et chef du Département d'obstétrique-gynécologie
Université de Montréal

Docteur Reginald L. Perkin
(ancien membre)
Directeur exécutif
Collège des médecins de famille du Canada

Docteur Earl R. Plunkett
Professeur d'obstétrique-gynécologie
Université Western Ontario

Docteur Betty J. Poland
Professeur d'obstétrique-gynécologie
Université de la Colombie-Britannique
Président de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 1984-1985

Docteur Thomas M. Roulston
Professeur d'obstétrique-gynécologie
Université du Manitoba

Docteur Carl E. Boyd
(secrétaire exécutif)
Direction générale de la protection de la santé, Ottawa

CONSEILLERS SPÉCIAUX

Docteur E. Aileen Clarke
Chef de la Division d'épidémiologie et de statistique
Ontario Cancer Treatment and Research Foundation

Docteur Robert A.H. Kinch
(ancien président)
Professeur d'obstétrique-gynécologie
Université McGill

Docteur Anthony B. Miller
Directeur de l'épidémiologie
Institut National du Cancer du Canada

RÉVISEURS

Docteur Jack H. Walters (président)
Docteur Carl E. Boyd (secrétaire exécutif)
Docteur Henri Bélanger (co-éditeur du texte français)
Direction générale de la protection de la santé, Ottawa

REMERCIEMENTS

Le Comité exprime sa vive reconnaissance pour l'aide apportée par Delle Boulais, Carl R. Boyd, B. Sc., Paulette Kearns dans la rédaction de ce rapport dans les deux 'angues officielles.

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1985

N° de cat. H49-28/1985F

ISBN 0-662-93379-6

TABLE DES MATIÈRES

	Page
COMITÉ CONSULTATIF SPÉCIAL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	2
CONSEILLERS SPÉCIAUX	2
RÉVISEURS	2
REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	6
NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ANOVULANTS	8
Nouveaux produits à faible dose	8
Les effets favorables	8
La réduction du taux d'hospitalisation	8
Récentes observations concernant les complications circulatoires chez les utilisatrices d'anovulants	8
La controverse sur l'activité progestative ou œstrogénique	9
La lactation et la contraception en post-partum	9
LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES HORMONALES	10
Les contraceptifs oraux en association	10
Les anovulants séquentiels	10
Les progestogènes à faible dose (Minipill)	10
Les contraceptifs oraux biphasiques et triphasiques	10
Les progestogènes injectables	11
Les implants	11
Regards sur l'avenir	11
LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES NON HORMONALES	13
Les douches post-coïtales	13
La méthode rythmique ou les méthodes naturelles	13
Le coït interrompu	13
Les spermicides	13
Le diaphragme vaginal	13
Le condom	13
Les stérilets (dispositfs intra-utérins ou D.I.V.)	13
LA CONTRACEPTION POST-COÏTALE	14
LE CHOIX DES PATIENTES	15
EXAMEN PHYSIQUE	16
CHOIX DU CONTRACEPTIF ORAL	17
Contraceptifs oraux disponibles au Canada	17
SUIVI ET DURÉE DU TRAITEMENT	19
PROBLÈMES SPÉCIAUX ASSOCIÉS À LA CONTRACEPTION	20
1. LA CONTRACEPTION CHEZ LES ADOLESCENTES	20
2. LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 35 ANS	20
3. LA CONTRACEPTION ORALE ET L'USAGE DU TABAC	20
4. LE RETOUR À LA CONTRACEPTION ORALE APRÈS UN ACCOUCHEMENT OU UN AVORTEMENT	21
5. CONTRACEPTIFS ORAUX ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS AUX CONTRACEPTIFS ORAUX 25

1. LES ANOVULANTS ET LEURS EFFETS SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE 25

La thrombose veineuse 25
L'infarctus du myocarde 25
Troubles cérébro-vasculaires 26
L'hypertension artérielle 26

2. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LA CARCINOGÉNÈSE 27

Le col utérin 27
L'endomètre 27
Les ovaires 27
Le foie 27
Glandes mammaires 28
L'âge à la première grossesse à terme 28
L'activité progestative 29
Histoire de lésions bénignes du sein 29
Histoire familiale de cancer du sein 29
Cancer du sein déclaré 29
Résumé 29

3. CONTRACEPTIFS ORAUX, GROSSESSE ET ANOMALIES FOETALES 31

Grossesse survenant dès la cessation des contraceptifs oraux 31
Prise de contraceptifs oraux au cours d'un cycle fertile ou après la conception 32

1. Les anomalies chromosomiques 32
2. Les malformations du coeur et des membres 32

Recommandations générales à la patiente 32

4. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LE SYSTÈME ENDOCRINIEN 33

La galactorrhée 33
L'aménorrhée pendant l'emploi d'anovulants 33
Aménorrhée consécutive aux anovulants 33
La fonction thyroïdienne 34
La fonction surrénalienne 34

5. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LES INFECTIONS 34

Les infections gonococciques 35
La moniliase 35
La trichomonase génitale 35
L'haemophilus vaginalis (Gardnerellose) 35
Les infections au chlamydia 35
Le «Col de la Pilule» 35
Les infections des voies urinaires 35
Les maladies tropicales 35
Les caries dentaires et les gingivites 35

6. LES ANOVULANTS ET LEURS EFFETS SUR LA VISION 36

7. LA MIGRAINE ET LES CONTRACEPTIFS ORAUX 36

8. LA DÉPRESSION NERVEUSE ET LES ANOVULANTS 37

9. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LES ALTÉRATIONS DU MÉTABOLISME ET DES EXAMENS DE LABORATOIRE 38

Métabolisme des hydrocarbures 38
Les diabétiques ou pré-diabétiques et les contraceptifs oraux 39
Métabolisme des lipides 39
Métabolisme de l'acide folique 39
La fonction hépatique 40
Modifications des épreuves de laboratoire courantes 40

APPENDICE I — MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DES EFFETS INDÉSIRABLES DES CONTRACEPTIFS ORAUX 43

APPENDICE II — COMMUNIQUÉ CONCERNANT LE CANCER DU SEIN ET LE CANCER DU COL EN RAPPORT AVEC LES CONTRACEPTIFS ORAUX 45

DIRECTIVES SUR LE MODE D'EMPLOI DES CONTRACEPTIFS ORAUX À BASE D'OESTROGÈNE ET DE PROGESTOGÈNE 47

NOTICE D'EMBALLAGE À L'INTENTION DES PATIENTES QUI PRENNENT DES CONTRACEPTIFS ORAUX 53

BROCHURE D'INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES À L'INTENTION DES FUTURES UTILISATRICES DE CONTRACEPTIFS ORAUX 56

INTRODUCTION

La contraception orale demeure la méthode préventive la plus populaire et la plus fiable. Néanmoins, les problèmes qu'elle pose, particulièrement la présence de réactions adverses sérieuses, ont incité Santé et Bien-être social Canada à émettre plusieurs rapports sur les contraceptifs oraux depuis 1970. Les principaux furent présentés par le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction à la Protection de la santé en 1970[1] et 1975.[2] Une mise à jour de ce dernier a été publié par le Comité en 1978.[3] Le présent rapport passe en revue les techniques modernes de contraception en plus de fournir un historique concernant l'usage des contraceptifs oraux. Certaines données, encore pertinentes aujourd'hui, ont été reproduites à partir de rapports antérieurs.

Il est important de réaliser que nous discutons surtout de contraception. Cependant, les avantages et les risques des contraceptifs oraux doivent être considérés individuellement par le médecin et sa patiente. Car ces produits peuvent être utilisés aussi pour traiter les métrorragies fonctionnelles, l'endométriose, l'acné et l'hirsutisme, la dysménorrhée, les lésions bénignes du sein, ou utilisés comme médicaments de remplacement, etc. En conséquence le médecin doit peser le pour et le contre dans ces circonstances, lesquelles sont d'un intérêt différent de celui qui s'applique à une femme en bonne santé qui ne demande qu'une méthode de contraception sûre. En fait, comme dans toute pratique médicale, le jugement du médecin est capital.

Dans son introduction du rapport précédent sur les contraceptifs,[3] le Comité avait insisté sur l'importance de la tendance croissante à utiliser les anovulants contenant 50 ug ou moins d'oestrogène. Un examen des dernières évaluations du marché? a montré que cette tendance se confirmait. À l'heure actuelle, le Comité recommande des doses de 30-35 ug pour fins de contraception. Il est encore trop tôt cependant pour établir si le fait de prescrire des anovulants contenant moins que 50 ug d'oestrogène réduira davantage les réactions adverses inhérentes.

Dans la Figure 1, l'on voit que la majorité des prescriptions médicales d'anovulants l'ont été pour des produits

Figure 1. Proportion des prescriptions d'anovulants en association selon le contenu oestrogénique. Source: IMS (Canada)

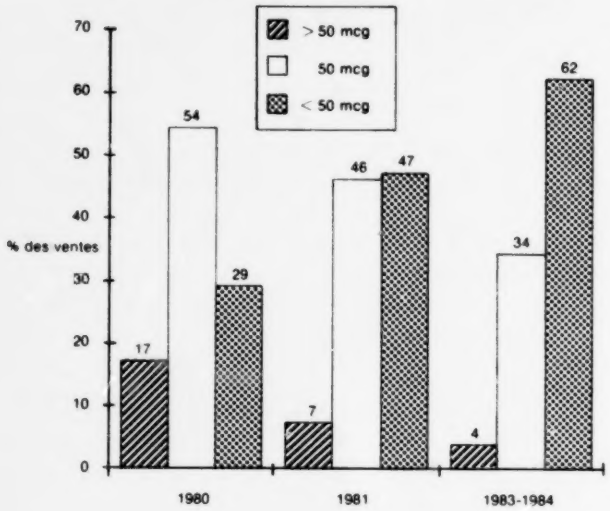


Tableau 1

Proportion des consultations pour contraception selon le type de méthode contraceptive. (Canada 1984)[4]

Contraceptifs oraux	88%
Stérilets	9%
Crèmes vaginales, mousses, gelées	1,3%
Diaphragmes	0,9%

femmes consultent annuellement leur médecin pour discuter de contraception. Les contraceptifs oraux sont mentionnés dans 88% des cas (Tableau 1).[4] Parmi les femmes canadiennes et américaines qui ont utilisé une forme quelconque de contraception, y compris la stérilisation, 44 et 33% respectivement ont utilisé les contraceptifs oraux (Tableau 2).

Un document intitulé «Directives sur le mode d'emploi de contraceptifs oraux à base d'oestrogène et de progestogène» est inclus dans ce rapport. Il a été rédigé par le Comité en coopération avec la Direction générale de la protection de la santé. Ce document constitue la base de renseignements sur les anovulants de la part de l'industrie pharmaceutique à l'intention de la profession médicale.

Deux autres textes y sont également inclus: la notice d'emballage et la «Brochure d'informations supplémentaires à l'intention des futures utilisatrices de contraceptifs oraux.»

Dans la rédaction de ces documents, le Comité, la Protection de la santé et les fabricants ont agi avec l'idée, comme par le passé, qu'il appartient au médecin et à la malade de décider ensemble de l'usage ou non d'anovulants. Aussi, le Comité a cru bon de délaisser le concept selon lequel il y va de la seule responsabilité du médecin d'informer les malades des dangers de ces produits, selon son propre point de vue. La clientèle d'aujourd'hui exige plus de responsabilité personnelle dans le soin de sa santé. De plus en plus, les patientes qui désirent un contraceptif exigent davantage de renseignements sur le mécanisme d'action, les avantages et les dangers de la contraception orale. Cette évolution a pris naissance en partie à la suite d'articles apparaissant dans la presse populaire, de discussions au niveau des médias électroniques et des réactions adverses reliées à l'usage des anovulants. Parmi ces faits, plusieurs ont malheureusement fait beaucoup de sensation

et réussi à décourager plusieurs personnes de l'usage des anovulants, même des jeunes femmes en bonne santé, pour qui la contraception orale est la méthode de choix.

Tableau 2

Comparaison des méthodes contraceptives utilisées par les Canadiennes et les Américaines.

	Canada	États-Unis
Femmes mariées utilisant une forme quelconque de contraception (%)	68%[a]	68%[a]
Toutes catégories en % utilisant:		
Anovulants	44%[b]	33%[b]
Stérilets	8%[b]	9%[b]
Condoms	8%[b]	11%[b]
Abstinence périodique	5%[b]	5%[b]
Stérilisation	26%[c]	28%[d]

[a]*Source: 1978; Conseil consultatif canadien sur le statut de la femme.*

[b]*Source: Pour les É.-U.: femmes mariées seulement; pour le Canada: toutes les femmes; données de 1976; Population Reports, Série A, No. 6; Série B, No. 4; Série H, No. 6, 1982; Série I, No. 3, 1981.*

[c]*Source: 1977; Rapport, Comité de l'avortement.*

[d]*Source: Femmes mariées à l'âge de la reproduction, rapport 1981 du «Population Reference Bureau»: «Patterns of Contraceptive Use Around the World».*

Aussi, de par les procédures légales entreprises dans ce pays, des recommandations ont été faites à l'effet que les patientes soient informées des risques matériels réels inhérents aux anovulants et non pas seulement des symptômes de réactions adverses à surveiller en cours d'usage.

Ainsi qu'il est noté dans la notice d'emballage et dans les textes de ce rapport, de nouvelles indications voient le jour au sujet de certains avantages de la pilule, mise à part la contraception. Si l'on s'en tient aux dernières données de la science sur les risques des anovulants, on ne devrait pas dissuader une jeune femme en bonne santé d'en faire usage.

La notice d'emballage est essentiellement la même qu'autrefois. Cependant nous avons nommé cette fois-ci les dangers réels des anovulants par leur nom plutôt que d'en signaler seulement les symptômes à surveiller. Les contre-indications ont été incluses. Quelques autres modifications ont aussi été apportées. Cette notice doit être dispensée avec tous les emballages d'anovulants.

La brochure d'informations supplémentaires a été conçue pour servir d'instructions à toutes les femmes qui désirent faire un choix d'une méthode quelconque de contraception. En plus des informations apparaissant déjà dans la notice d'emballage, elle contient plus de détails sur les avantages et les risques des anovulants, ainsi qu'un exposé sur l'efficacité et les dangers des autres méthodes contraceptives. Elle est faite pour être lue par la patiente et être discutée avec son médecin avant de prendre la pilule. Les fabricants d'anovulants assureront la disponibilité de cette brochure aux médecins et aux pharmaciens. Un schéma illustrant la diffusion de l'information aux patientes sur les anovulants apparaît à la Figure 2, sous le titre: «Grille de renseignements».

Figure 2. Grille de renseignements

LA PATIENTE

- Elle discute du contenu de la brochure d'informations avec son médecin avant sa première prescription d'anovulants.
- Avec cette dernière, le pharmacien lui remet les pilules, la notice d'emballage et la brochure d'informations.
- La notice d'emballage accompagne toute prescription subséquente (et la brochure au besoin).

LE PHARMACIEN

- Pour une première prescription, il fournit l'empaquetage original contenant les pilules, la notice d'emballage et la brochure d'informations supplémentaires.
- Doit offrir la brochure d'informations avec tout renouvellement si l'original a été égaré.

LE MÉDECIN

- Doit avoir en sa possession le Rapport 1985 sur les anovulants, le CPS 1985 et des copies de la brochure d'informations supplémentaires.
- Doit discuter avec la patiente du texte de la brochure d'informations avant de prescrire tout anovulant.

LE FABRICANT

- Doit pourvoir les pharmaciens détaillants d'une quantité adéquate d'empaquetages originaux et de brochures d'informations additionnelles en cas de besoin pour tout renouvellement.
- Assure aussi la disponibilité de ces brochures aux médecins:
  - (a) par messages publicitaires quant à leur disponibilité par ses représentants;
  - (b) par leur distribution directe aux médecins par les représentants.

NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ANOVULANTS

Nouveaux produits à faible dose

Apparus depuis peu, de nouveaux concepts concernant la contraception orale favorisent les composés ayant une dose mensuelle réduite de progestogène. Ces produits peuvent avoir pour résultat une diminution des saignements intermenstruels et de l'aménorrhée de retrait sans nuire à l'action contraceptive, tout en réduisant les complications possibles. (Voir la section sur le CHOIX DU CONTRACEPTIF ORAL).

Les effets favorables

Dans ce rapport, le Comité a inséré de nouveaux renseignements à maints égards plus rassurants pour les utilisatrices de la pilule. Il est maintenant prouvé que la contraception orale comporte les avantages suivants:[5]

1. Elle constitue la méthode de contraception réversible la plus efficace actuellement disponible.
2. Dans la plupart des cas, elle élimine la dysménorrhée.
3. Elle réduit l'anémie d'origine menstruelle.
4. Elle diminue les risques de cancer de l'endomètre.
5. Elle diminue la fréquence des lésions bénignes du sein.
6. Elle diminue la fréquence des inflammations pelviennes.
7. Elle réduit la fréquence des kystes ovariens fonctionnels et possiblement du cancer ovarien.
8. Elle diminue la fréquence des grossesses ectopiques.
9. Elle peut réduire la fréquence de l'arthrite rhumatoïde.

La réduction du taux d'hospitalisation

On a démontré récemment une diminution du taux d'hospitalisation pour certaines entités cliniques.[6] Ces taux apparaissent à la figure 3. Ces chiffres, colligés en 1982, s'appliquent aux États-Unis.

L'usage des anovulants prévient aussi certains troubles qui ne nécessitent pas d'hospitalisation. Par exemple, on estime qu'aux États-Unis, 44 400 cas ambulants d'inflammation pelvienne sont prévenus chaque année, ainsi qu'environ 3200 cas d'arthrite rhumatoïde et 32 000 cas d'anémie ferriprive.[6]

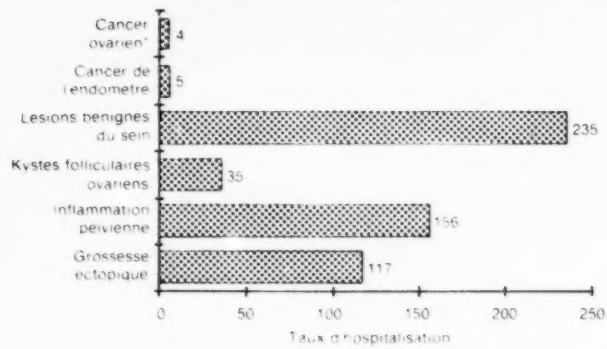
Depuis le dernier rapport,[3] la littérature médicale fait état de l'évolution de nos connaissances sur la pilule. En voici les principaux aspects:

1. **Récentes observations concernant les complications circulatoires chez les utilisatrices d'anovulants:**[7]

   (a) Aucun rapport avec la durée de l'emploi.

   (b) Augmentent chez les non-fumeuses de plus de 35 ans.

Figure 3. Estimation du taux annuel d'hospitalisation causée ou empêchée par l'usage de la pilule par 100 000 utilisatrices de contraceptifs oraux



*Basé sur des utilisatrices âgés de 20 à 54 ans

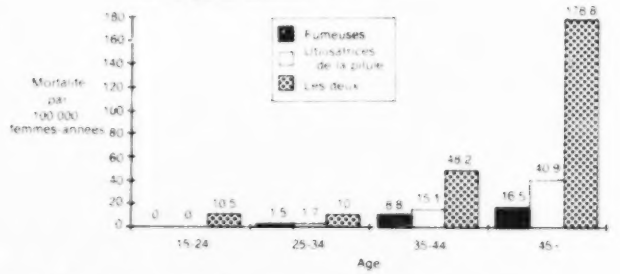
Reproduit avec la permission de: Making Choices: Evaluating the Health Risks and Benefits of Birth Control Methods, by Howard W. Ory, M.D., Jacqueline D. Forrest, Ph.D., and Richard Lincoln. The Alan Guttmacher Institute, New York, 1983.

   (c) Augmentent chez toutes les femmes qui fument plus de 15 cigarettes par jour, spécialement chez celles de plus de 35 ans.

   (d) Il existe un rapport net entre les complications cardio-vasculaires et la multiparité, plus particulièrement chez les malades qui fument, même si elles ne prennent pas régulièrement d'anovulant.

Le taux de mortalité accrue due aux maladies circulatoires chez les patientes admises dans l'étude du Collège royal des omnipraticiens sur les contraceptifs oraux apparaît dans la Figure suivante.

Figure 4. Taux de mortalité accrue due aux maladies vasculaires attribuables au fumage, à l'usage continu d'anovulants ou aux deux, selon l'âge, d'après l'étude sur les anovulants du Collège royal des omnipraticiens:



Note: Ces chiffres représentent les excédents sur les taux observés chez les non-fumeuses qui ne prennent pas d'anovulants.

Source: Population Reports, Series A, Numéro 6, mai-juin 1982. Extrait de: Royal College of General Practitioners. "Further analysis of mortality in oral contraceptive users." Lancet 1(8219): 541-546, 7 mars 1981.

2. La controverse sur l'activité progestative ou oestrogénique

Pendant plusieurs années, on a cru que le contenu en oestrogène des anovulants était seul responsable des thromboses veineuses et des complications artérielles. Mais ce n'est plus le cas aujourd'hui. Des données plus récentes ont associé les progestogènes synthétiques à l'hypertension, aux complications artérielles et à une réduction des lipoprotéines à haute densité (LHD). D'un autre côté, les oestrogènes ont tendance à faire monter le cholestérol total et les triglycérides mais, du moins théoriquement, ont une action protectrice contre les complications artérielles en augmentant les lipoprotéines à haute densité (LHD).

Une controverse existe sur le rapport entre «l'activité inhérente» et la dose dans le choix des anovulants composés d'oestrogène et de progestogène. Seulement deux stéroïdes oestrogéniques sont couramment employés dans les anovulants: le mestranol, et son métabolite, l'éthinylestradiol. Ces deux oestrogènes ont une activité pratiquement égale lorsque utilisés séparément. Par ailleurs, il y a trois différents types de progestogènes: les pregnanes ou medroxyprogestérone, les estranes ou norethindrone et les gonanes ou norgestrel. La plupart des progestogènes contenus dans les anovulants sont du type estrane. Ces trois catégories ont chacune une action biologique différente lorsque utilisées séparément. Par conséquent il est impossible de comparer leur activité ou leur effet clinique, même lorsque utilisées séparément à dose égale.

Nous n'avons pas de méthode courante disponible pour comparer les divers composés progestogéniques lorsqu'ils sont combinés à des doses variables de l'un des oestrogènes. Des comparaisons d'activité basées sur les tests de retard menstruel de Greenblatt[9] ou de Swyer[10] ne sont pas faisables à cause de nombreuses variables. Les articles en cours favorisant tel ou tel composé anovulant en se basant sur de telles études d'activité ne sont pas considérés comme scientifiquement valables par le Comité. Dans une récente publication, Swyer[11] a passé en revue les nombreux problèmes inhérents à toute comparaison d'activité progestative. Il note que les effets métaboliques des différents progestogènes qui sont ou peuvent être toxiques, méritent une considération beaucoup plus importante que le simple taux d'activité. Actuellement, si l'on compare les effets secondaires des diverses marques, il n'existe pas de preuve statistiquement valable à l'effet que des anovulants de contenu progestogénique différent soient plus nuisibles ou plus avantageux.

Le Comité réaffirme que, dans le choix d'un anovulant, on doit avoir en vue l'effet progestogénique et oestrogénique minimum compatible avec une efficacité et un contrôle maximum du cycle menstruel. Le Comité recommande un taux d'oestrogène se situant entre 30 et 35 ug. En ce qui concerne le type ou la dose de progestogène combiné à un oestrogène, le jugement clinique applicable à des groupes spécifiques de patientes servira de meilleur guide que toute référence au dosage, à l'activité propre, aux avantages ou effets secondaires présumés des divers progestogènes.

3. La lactation et la contraception en post-partum

De récentes publications émanant de l'American College of Obstetricians and Gynecologists,[12] et de l'American Academy of Pediatrics[13] ont laissé entendre que l'usage des anovulants en période de lactation est acceptable. Dans la section sur le «Retour de la contraception orale après un accouchement ou un avortement», des recommandations spéciales sont données quant à l'emploi d'anovulants en période du post-partum.

Références

1. *Rapport du Comité spécial désigné par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social pour conseiller la Direction des aliments et drogues sur tous les aspects concernant l'innocuité et l'efficacité des contraceptifs oraux commercialisés au Canada. Bulletin Rx, décembre 1980.*
2. *Idem. Bulletin Rx 6: (Suppl. 7), 1975.*
3. *Rapport 1978: Contraceptifs oraux. Rapport du Comité consultatif spécial sur la physiologie et la reproduction à la Direction générale de la protection de la santé. Santé et Bien-être social Canada. Cat. No. H44-44/1978.*
4. *IMS (Canada).*
5. *Ory, H.W.: The noncontraceptive health benefits from oral contraceptive use. Fam. Plann. Perspect. 14:182- 184, 1982.*
6. *Making Choices: Evaluating the Health Risks and Benefits of Birth Control Methods. Ory, H.W., Forrest, J.D. and Lincoln, R. The Alan Guttmacher Institute, New York, 1983, p. 46.*
7. *Royal College of General Practitioners Oral Contraceptive Study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Lancet i:541-546, 1981.*
8. *Oral contraceptives in the 1980s. Pop. Reports, série A, numéro 6, mai-juin, 1982.*
9. *Greenblatt, R.B.: Progestational agents in clinical practice. Med. Sci. 18:37-49, 1967.*
10. *Swyer, G.I.M.: Potency of progestogens in oral contraceptives - further delay of menses data. Contraception 26:23-27, 1982.*
11. *Swyer, G.I.M.: Determination of progestational potency: a review. J. Roy. Soc. Med. 77:406-409, 1984.*
12. *Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine, American College of Obstetricians: Breast feeding and contraception. ACOG Committee Statement, May 1981.*
13. *American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Breastfeeding and contraception. Pediatrics 68:138-139, 1981.*

LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES HORMONALES

Il est bien établi que les contraceptifs à base d'oestrogène et de progestogène agissent sur l'hypothalamus, l'hypophyse et la fonction ovarienne. Ils peuvent aussi modifier d'autres fonctions physiologiques. Même si on n'en comprend pas complètement le mode d'action, on sait généralement que l'inhibition du peak ovulatoire de la lutéotrophine est un facteur constant et important. Les anovulants peuvent exercer leur action contraceptive de quatre façons:

1. Par modification physique et chimique du mucus cervical, empêchant dès lors la pénétration du sperme.
2. Par altération de l'endomètre, entravant l'implantation.
3. Par inhibition de l'ovulation.
4. Par de subtiles modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien accompagnées d'une altération possible de la fonction du corps jaune Assez souvent, le profil stéroïdique indique encore une absence ou une insuffisance de l'activité lutéale, ou une diminution significative et graduelle de plusieurs indices de l'activité lutéale.

Il est probable qu'aucun de ces facteurs ne peut expliquer à lui seul la haute efficacité contraceptive d'un produit donné, mais tous peuvent y jouer un rôle.

Les contraceptifs oraux ont été conçus pour prévenir les grossesses non désirées. La première génération d'anovulants contenait du noréthynodrel ou de la noréthindrone. Leur efficacité fut liée à la suppression de l'ovulation attribuée à ces progestogènes. Afin de diminuer le coût et les effets secondaires, les chercheurs et les fabricants pharmaceutiques ont réduit la dose de progestogène. Eckstein et al,[1] et Mears[2] ont rapporté des études faites sur des anovulants contenant 2.5 mg de noréthynodrel et 36 ug de mestranol. L'efficacité contraceptive de cette formule est tombée de 100% à 71%. Ceci a attiré l'attention sur le fait que la suppression de l'ovulation n'était pas due uniquement aux progestogènes mais aussi aux oestrogènes et au rapport du taux de chacun. Selon Eckstein, la concentration d'oestrogène atteint un point critique en présence d'une faible dose de noréthynodrel, et une réduction subséquente du taux d'oestrogène diminue le pouvoir contraceptif de ces préparations.

Les contraceptifs oraux en association

Suite à ces échecs, une nouvelle génération de composés à faible dose de progestogène et à plus haute concentration d'oestrogène a subi avec honneur les essais cliniques. Proprement administrés, ces nouveaux composés, combinant un oestrogène, l'éthinyl-oestradiol ou le mestranol, et un progestogène comme le noréthindrone, l'acétate de noréthindrone, le noréthynodrel, le diacétate d'éthynodiol ou le dl- ou d-norgestrel, ont montré une efficacité contraceptive à presque 100%, même à un taux d'oestrogène de 30 à 35 ug. Parce que l'on croit que les possibilités de thromboembolie sont liées le plus souvent à une dose d'oestrogène dépassant les 50 ug, on convient généralement que de 30 à 35 ug d'un oestrogène approprié constitue la dose de choix compatible avec une bonne acceptation, une bonne efficacité, et avec des risques moindres de thromboembolie et des effets secondaires minimes.

Les anovulants séquentiels

La commercialisation des séquentiels a été brève. Le pouvoir bien connu des oestrogènes de supprimer l'ovulation était mis à profit en association avec un progestogène dans la dernière partie du cycle menstruel. Leur principal défaut résidait dans le fait qu'il fallait une plus haute dose d'oestrogène pour être efficace, et même alors leur efficacité était moindre que celle des anovulants en association, quoique meilleure que certains autres modes de contraception disponibles. Les séquentiels furent retirés du marché canadien au début de 1976 à la suite d'une revue des données faite par une équippe de travail de ce Comité qui indiquait que ces produits, assez souvent, pouvaient être cause de cancer de l'endomètre.

Les progestogènes à faible dose (Minipill)

Les anovulants à base de progestogène seulement furent commercialisés au début des années '70. La suppression de l'élément oestrogénique modifiait le mode d'action et eut pour effet de diminuer l'efficacité. Les produits étudiés ont montré de grandes différences dans les taux de grossesse. Pour ce qui est de la marque disponible au Canada, à base de noréthindrone, le taux de grossesse se situe environ entre 1,0 et 2,0 par 100 années-femmes. Ce produit est surtout indiqué pour un groupe limité de patientes chez qui les oestrogènes ou les progestogènes à doses plus élevées ne sont pas recommandés. Le problème principal résultant des progestogènes faibles à usage continu comme contraceptifs est la grande fréquence d'irrégularité menstruelle avec pertes sanguines imprévisibles. Étant donné la possibilité de lésions organiques occultes, il faut penser sérieusement à cesser la médication si de tels saignements persistent.

Les contraceptifs oraux biphasiques et triphasiques

Au début des années '80, le progrès probablement le plus important concernant la contraception orale fut l'introduction des composés biphasiques et triphasiques. Dans les triphasiques, la quantité de progestogène, à partir d'une dose initiale minime, est augmentée à deux reprises au cours du cycle sous traitement. La dose d'oestrogène peut aussi être augmentée au milieu du cycle. Les modifications dans le taux comparé d'oestrogène et de progestogène qui en résultent s'accompagnent d'une incidence faible d'hémorragies intermenstruelles, d'une bonne tolérance, d'un bon contrôle cyclique et d'une bonne efficacité. Dans l'une et l'autre de ces formules, la quantité globale de progestogène administrée au cours d'un cycle est réduite. Étant donné que l'hypertension, et les modifications dans le métabolisme des hydrocarbures et des lipides, ainsi que

d'autres phénomènes, ont été attribués au contenu total de progestogène, une diminution de la quantité ingérée mensuellement devrait avoir un effet favorable.

Les progestogènes injectables

Un contraceptif injectable, comme l'acétate de médroxyprogestérone, possède ses propres caractéristiques. L'absence d'activité oestrogénique et androgénique constitue un avantage pour les femmes chez lesquelles les oestrogènes (dans les anovulants, par exemple) sont contre-indiqués, et qui désirent une méthode contraceptive hautement efficace. L'acétate de médroxyprogestérone comporte moins de risques connus de complications sérieuses que les autres méthodes contraceptives à grande efficacité. Le taux de mortalité présumé pour l'acétate de médroxyprogestérone est inférieur à celui estimé pour les stérilets, les anovulants ou pour les grossesses et accouchements. En plus, cette méthode requiert une injection tous les trois mois, ce qui permet un contact étroit avec les professionnels de la santé en plus de présenter d'autres avantages tels que la réduction du flux menstruel et de certains inconvénients tels que la tension prémenstruelle, les crampes, les ballonnements et l'anémie ferriprive.

Les taux de grossesse sont comparables à ceux rapportés pour les anovulants, soit entre 0,0 et 1,2 pour 100 années-femmes avec une dose de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone aux 90 jours.[3-6]

L'acétate de médroxyprogestérone peut être avantageux chez les patientes qui présentent les situations suivantes:

— risque élevé d'infection par stérilet,

— usage du tabac, spécialement après 35 ans,

— risques connus de troubles cardio-vasculaires, indépendamment de l'âge où des habitudes d'usage du tabac,

— échecs répétés avec d'autres méthodes,

— là où l'aménorrhée apporte un soulagement à la dysménorrhée ou à la tension pré-menstruelle,

— là où l'aménorrhée constitue un avantage hygiénique ou médical,

— chez les malades ne pouvant supporter les effets secondaires des oestrogènes et enfin,

— à la période périménopausique.

Par ailleurs, la fréquence accrue de certains effets secondaires comme les saignements menstruels inconstants, l'embonpoint, la céphalée et un retard au retour de la fertilité, rend l'emploi de l'acétate de médroxy-progestérone moins recommandable pour certaines patientes.[7]

L'usage du médroxyprogestérone à désintégration lente a déjà été examiné par le Comité.[8]

Les implants

Le développement de cette nouvelle méthode contraceptive a commencé en 1966, et des études cliniques sont en cours depuis 1968. Un de ces implants est constitué de petites capsules (2,4 mm) de silicone que l'on insère sous la peau du bras. Ces capsules contiennent du d-norgestrel et procurent une protection contraceptive vraiment longue, au moins 5 ans.

Le taux de grossesse fut de 0,5 pour 100 années-femmes sur une période complète de 5 ans d'usage tel qu'il est recommandé.[9,10] Les implants peuvent être insérés ou enlevés en tout temps par une simple intervention au bureau du médecin. La fertilité normale revient rapidement après l'extraction. La diffusion du d-norgestrel commence immédiatement après l'implantation ainsi que l'effet contraceptif. Le haut degré d'efficacité est dû aux modifications du mucus cervical qui devient fortement impénétrable au sperme. Les troubles menstruels constituent un obstacle majeur pour certaines patientes et la principale raison d'abandon au cours de la première année d'utilisation (2,2 à 8,3%). Par la suite, ce problème diminue. Cette méthode, ne contenant que du progestogène, élimine les risques dus aux oestrogènes. La dose minime constante de progestogène libéré par les implants est un avantage comparé aux niveaux sanguins élevés de progestogène, caractéristique des contraceptifs oraux.

Regards sur l'avenir

Des implants et des ovules vaginaux ont été conçus sous d'autres formes, i.e. bâtonnets, anneaux, capsules et microsphères, et différents progestogènes comme la noréthindrone y ont été incorporés. Aucun de ces injectables, implants ou autres n'ont encore été approuvés sur le marché canadien. Il appert cependant que quelques-uns y seront disponibles prochainement.

Références

1. *Eckstein, P., Waterhouse J.A.H., Bond, G.M., Mills, W.G., Sandilands, D.M., et Shotton, D.M.: The Birmingham oral contraceptive trial. Br. Med. J. ii:1172-1178, 1961.*
2. *Mears, E.: Clinical trials of oral contraceptives. Br. Med. J. ii:1179-1183, 1961.*
3. *Dods, G.H.: The use of sterile medroxyprogesterone acetate suspension as a contraceptive during a three-year period. Contraception 11:15, 1975.*
4. *Powell, L.C. et Seymour, R.J.: Effects of depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent. Am. J. Obst. Gynecol. 119:36, 1971.*
5. *Schwallie, P.C. et Assenzo, J.R.: Contraceptive use-efficacy study using Depo-Provera(R) administered as an intramuscular injection once every 90 days. Fertil. Steril. 24:331, 1973.*
6. *Scutchfield, F.D., Lond, W.M., Correy, B., et Tyler, W.: Medroxyprogesterone acetate as an injectable female contraceptive. Contraception 3:21, 1971.*
7. *Bryce, R.C.: Depo-Provera(R) - the controversial contraceptive: risks and benefits. Modern*

Medicine of Canada. 39:305-307, 1984.

8. *Kinch, R.A.H.: Should depot medroxyprogesterone acetate be considered for additional uses? Can. Med. Assoc. J. 127:947-948, 1982.*
9. *Segal, S.J.: Norplant contraceptive implants advancing. Network 5:1-3, 1984.*
10. *Sivin, I.: Clinical effects of Norplant subdermal implants for contraception. Adv. Hum. Fertil. Reprod. Endocrinol. 2:89-116, 1983.*
11. *Robertson, D., Sivin, I., Nash, H.A., et al.: Release rates of levonorgestrel from silastic capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. Contraception 27:483-495, 1983.*
12. *Beck, L.R., Flowers C.E., Pope, V.Z., et al: Clinical evaluation of an improved injectable microcapsule contraceptive system. Am. J. Obstet. Gynecol. 147:815-821, 1983.*
13. *Gabelnick, H.L.: Biodegradable implants: alternative approaches. Adv. Hum. Fertil. Reprod. Endocrinol. 2:149-173, 1983.*

LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES NON HORMONALES

Les taux d'échec des diverses méthodes ci-dessous sont basés sur la formule de Pearl (voir Appendice I); ils sont dès lors sujets aux aléas de cette méthode de calcul. Sans aucune protection, le taux présumé de grossesse se situe aux environs de 80 par 100 femmes par année d'exposition à la conception. La grande diversité dans les taux de grossesse rapportés pour les différentes méthodes contraceptives apparait dans la brochure d'informations supplémentaires.

Les douches post-coïtales

Les douches diminuent très faiblement les risques de conception. Elles constituent de loin la méthode la moins efficace.

La méthode rythmique ou les méthodes naturelles

Le taux de grossesse pour la méthode rythmique est de 25 à 35 par 100 années-femmes; ceci est peut-être dû aux irrégularités menstruelles et à un défaut de chronométrage. Cependant un meilleur résultat peut être obtenu si la méthode est bien enseignée, bien comprise et pratiquée de façon continue, et avec l'aide de la courbe thermique.

Le coït interrompu (Coitus interruptus)

L'interruption du coït, méthode de contraception encore très répandue, présente un degré d'efficacité qui fut toujours sous-estimée par la profession médicale. Le taux donné de grossesse lié à cette méthode établit qu'environ 25 femmes sur 100 y recourant seront fécondées, par année d'exposition à la fécondation.

Les spermicides

Les spermicides, tels que gelées, crèmes et mousses sont plus efficaces lorsque utilisés conjointement avec un diaphragme vaginal. Le taux de grossesses, avec l'utilisation des spermicides employés seuls, est de l'ordre de 25 à 30 par 100 femmes, par année d'exposition à la conception. Cette médiocre efficacité peut être due à un défaut de motivation ou au fait que le mode d'emploi peut ne pas être suivi adéquatement. Parmi les facteurs qui en affectent l'efficacité, on cite le défaut d'insérer le spermicide assez haut dans le vagin pour couvrir le col, l'omission d'appliquer le produit avant chaque coït, et le fait de ne pas attendre que le produit soit complètement répandu avant d'agir.

Il n'y a pas de preuves concluantes à l'effet que les spermicides puissent causer des malformations congénitales advenant une grossesse.

Le diaphragme vaginal

Correctement et régulièrement utilisé, le diaphragme accuse un taux d'échec de 15 à 18 grossesses pour 100 femmes par année d'exposition à la conception. Cliniquement, ce taux de protection s'obtient avec l'utilisation conjointe d'une crème ou d'une gelée spermicides. Des taux de grossesses plus élevés ont été signalés chez les femmes qui n'étaient pas habituées à cette méthode.

Le condom

En raison d'une fuite possible de sperme par rupture ou déchirure, l'usage du condom est associé à un taux de grossesse de 4 à 15 pour 100 femmes par année d'exposition à la conception.

Les stérilets (dispositifs intra-utérins ou D.I.V.)

Selon le Programme spécial de recherches en reproduction humaine de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le taux d'échec du stérilet le plus largement répandu est de l'ordre de 0,5 à 3,7 grossesses par 100 femmes au cours de la première année.[2] Ce taux diminue dans les années subséquentes. Ces dispositifs peuvent contenir du cuivre ou un progestogène pour en augmenter l'efficacité.

Les stérilets conviennent surtout aux populations qui n'ont pas l'habitude d'une pratique courante de la contraception, ou pour les couples qui trouvent moins acceptables les autres méthodes contraceptives. Des études avec et sans cas témoins[3,4] ont confirmé qu'il y avait un lien entre l'usage du stérilet et le danger d'inflammation pelvienne. Tenant compte de l'âge, le risque comparé d'inflammation pelvienne fut de 8,6, avec 95% de fiabilité de 5,3 à 13,8. Les stérilets contenant de la progestérone ou du norgestrel ont montré les taux les plus bas alors que les taux les plus élevés ont été notés avec les appareils inertes. Pour ces raisons, on comprend qu'il faut être prudent lorsqu'on insère un stérilet avant d'en expliquer les risques à la malade.

Références

1. *Population Reports, Série H, Numéro 2, mai 1974; Série I, Numéro 1, juin 1974; Série B, Numéro 2, janvier 1975; Série H, Numéro 3, 1975; Série H, Numéro 4, janvier 1976 (Publié par «The Population Information Program», The George Washington University Medical Center, Washington, D.C.).*
2. *Organisation mondiale de la Santé: Interval IUD insertion in parous women, a randomised multicentre comparative trial of Lippes loop D, TCu220c and Copper 7. Contraception 26:1-22, 1982.*
3. *Kaufman, D.W., Watson, J., Rosenberg, L., Helmrich, S.P., Miller, D.R., Miettinen, O.S., Stolley, P.H., et Shapiro, S.: The effect of different types of intrauterine devices on the risk of pelvic inflammatory disease. J.A.M.A. 250:759-762, 1983.*
4. *Lee, N.C., Rubin, G.L., Ory, H.W., et Burkman, R.T.: Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease. Obstet. Gynecol. 62:1, 1983.*

LA CONTRACEPTION POST-COÏTALE (La pilule du lendemain)

La contraception post-coïtale constitue une thérapie nouvelle mais mal comprise.[1] Il existe des preuves à l'effet que l'administration d'oestrogène et de progestogène, ou des deux à la fois, en dedans de 72 heures suivant des relations sexuelles sans protection, possède un effet certain «d'interception» ou contraceptif. Les limites de ce procédé doivent être parfaitement comprises. Il convient uniquement aux situations d'urgence, après une relation non préméditée et sans protection, et dans les cas où le traitement peut être administré dans les 72 heures. **On ne recommande plus les régimes à haute teneur d'oestrogène isolé** parce que, advenant un échec, les risques de tératogénicité et de malignité chez les enfants nés de mères exposées au diethylstilboestrol (DES) sont inacceptables.[2]

On a recours maintenant à de nouvelles approches dans ce domaine. Celles-ci se signalent par leur simplicité, leur efficacité et leur acceptabilité.[3] L'une de ces méthodes consiste à administrer 2 comprimés de 0,5 mg de dl-norgestrel et de 50 ug d'éthinyl-oestradiol à deux reprises à 12 heures d'intervalle en dedans de 72 heures après le coït.[3] On en a rapporté un taux d'échec de 1,6%.[4]

L'effet «d'interception» de l'association dl-norgestrel-éthinyl-oestradiol est liée à des modifications fonctionnelles variées de la phase lutéale (effet lutéolytique), une prolifération endométriale déphasée et un trouble dans la migration tubaire de l'ovule fertilisé.[5]

L'insertion d'un stérilet à base de cuivre a été prouvé efficace comme contraception post-coïtale.[6] Ceci procure en plus une mesure contraceptive qui se continue. Cependant, on ne devrait pas insérer de stérilet dans ces circonstances chez les femmes qui ont plusieurs partenaires sexuels, les femmes qui ont subi un viol, ou chez celles qui présentent une histoire d'inflammation pelvienne récente. En plus, tel que mentionné déjà, le stérilet n'est peut être pas approprié dans ces cas chez une nullipare.

De nouvelles méthodes sont en cours d'investigation à propos de leur innocuité et leur efficacité.[7-9]

Références

1. *Adashi, E.Y.: The morning after: novel hormonal approaches to post-coital interception. Fertil. Steril. 39:267-268, 1983.*
2. *Kinch, R.A.H.: Diethylstilbestrol in pregnancy: an update. Can. Med. Assoc. J. 127:812, 1982.*
3. *Yuzpe, A.A., Thurlow, H.J. Ramzy, I., et Leyshon, J.I.: Post-coital contraception — a pilot study. J. Reprod. Med. 13:53, 1974.*
4. *Yuzpe, A.A., Percival-Smith, R., et Rademaker, A.W.: A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a postcoital contraceptive agent. Fertil. Steril. 37:508-513, 1982.*
5. *Ling, W.Y., Wrizon, W., Zayid, I., Acorn, T., Popat, R., et Wilson, E. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. Fertil. Steril. 39:292-297, 1983.*
6. *Lippes, J., Tatum, H.J., Maulik, D., et al: Postcoital copper IUDs. Adv. Plann. Parenthood 14:87-94, 1979.*
7. *Sakiz, E., Azadian-Boulanger, G., Laraque, F., and Raynaud, J.P.: A new approach to estrogen-free contraception based on progestrone receptor blockade by mid-cycle administration of ethyl norgestrienone (K2323). Contraception 1:467, 1974.*
8. *Lemay, A., Labrie, F., Bélanger, A., and Raynaud, J.P.: Luteolytic effect of intranasal administration of (D-Ser(TBU)^6, des-Gly-NH_2^{10})-luteinizing hormone releasing hormone ethylamide in normal women. Fertil. Steril. 32:646-651, 1979.*
9. *Bergquist, C., Nillius, S.J., and Wide, L. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on luteal function in women. Contraception 22:287-293, 1980.*

LE CHOIX DES PATIENTES

Les contraceptifs oraux constituent la méthode contraceptive reversible la plus sûre et la plus efficace aux mains des patientes bien motivées, libres de toutes conditions empêchant leur usage ou modifiant leur efficacité. Il n'est cependant pas simple de faire un bon choix de malades. Ceci requiert un dialogue entre le médecin et sa patiente. Le médecin doit connaître son état de santé physique et mentale, son anamnèse, son histoire familiale, et ses besoins en matière de contraception. **Au cours de la première visite, la malade devrait avoir accès à une discussion franche et complète sur les avantages et les risques de la contraception orale ainsi que sur les autres méthodes, afin que, après avoir décidé d'utiliser les anovulants, elle ait l'impression nette d'avoir choisi la meilleure méthode pour elle.** Le temps consacré à une consultation d'approche se traduit par une meilleure adaptation chez la malade.

La majorité des femmes qui optent pour les contraceptifs oraux sont jeunes et en bonne santé et ne présentent pas de symptômes de contre-indications. L'anamnèse doit inclure tous les antécédents obstétricaux et gynécologiques, portant une attention spéciale sur les tumeurs malignes oestrogéno-dépendantes, le diabète, les affections thromboemboliques, les réactions dépressives, l'hypertension, la migraine classique et l'ictère.

Les contre-indications nettement identifiées concernant les anovulants comprennent les suivantes:

1. Thrombophlébites, troubles thromboemboliques, ou antécédents s'y rapportant
2. Troubles cérébrovasculaires.
3. Infarctus du myocarde.
4. Présence de trouble hépatique actuel.
5. Histoire d'ictère cholostatique.
6. Cancer du sein, connu ou présumé
7. Néoplasie oestrogéno-dépendante connue ou présumée.
8. Métrorragie dont la cause est non identifiée.
9. Toute lésion oculaire résultant d'une affection vasculaire ophtalmique avec perte partielle ou complète de la vision ou défaut dans le champ visuel.
10. Grossesse diagnostiquée ou présumée.

EXAMEN PHYSIQUE

Un examen physique complet est essentiel avant l'emploi d'un anovulant. Il doit comprendre une détermination de la tension artérielle, un examen des glandes mammaires, du foie, des extrémités et des organes génitaux. Un test de Papanicolaou doit être fait chez toutes les patientes ayant déjà eu des relations sexuelles. Un examen d'urine est de rigueur.

CHOIX DU CONTRACEPTIF ORAL

Les médecins doivent choisir un contraceptif dont l'efficacité approche les 100% tout en étant le plus exempt d'effets secondaires importants. Le Comité recommande une dose initiale d'oestrogène de 30 à 35 ug, qui peut être augmentée par la suite au besoin pour maintenir un bon contrôle menstruel. La liste des préparations actuellement disponibles au Canada, apparaissant au Tableau 3, offre un choix au praticien. Aujourd'hui, les triphasiques représentent probablement le mieux cette conception d'un produit à dose efficace d'oestrogène et de progestogène la plus fiable.

Au cours des premiers mois de traitement, les composés à faible dose d'oestrogène ou de progestogène s'accompagnent de plus de métrorragies et de pertes sanguines. On doit en informer la malade, la rassurer à l'effet que ces effets secondaires ne sont pas graves, et l'encourager à poursuivre le traitement jusqu'à sa première visite de contrôle à 3 mois.

On recommande fortement les contraceptifs à dose quotidienne de 30 a 35 ug d'oestrogène pour la moyenne des femmes jeunes en bonne santé. Il y a somme toute peu de différences cliniques entre les deux sortes d'oestrogènes disponibles dans les anovulants commercialisés au Canada. En ce qui regarde les progestogènes, cependant, les produits en vente en contiennent cinq différentes sortes. Pour chacune d'elles, on suggère d'administrer de préférence la dose la plus faible compatible avec un bon contrôle cyclique. Chez certaines patientes, sans doute, on devra augmenter la dose d'oestrogène à 50 ug afin de régulariser le cycle. Toutefois, un taux supérieur à 50 ug devrait être utilisé rarement et seulement dans des circonstances spéciales.

Répétons que la dose la plus faible de chacun des deux oestrogènes et de tout progestogène, compatible avec l'effet biologique désiré, constitue la plus sûre et la meilleure médication pour votre patiente. Gardons à l'esprit les points suivants:

1. La dose d'oestrogène recommandée pour fin de contraception est de 30 à 35 ug. Pour tout progestogène, utilisez la quantité la plus faible pouvant assurer la contraception et un bon contrôle menstruel.
2. Les anovulants à 50 ug d'oestrogène devraient être prescrits seulement si le cycle menstruel ne peut être régularisé avec ceux qui en contiennent 30 à 35 ug. Cette régularité menstruelle peut être obtenue en modifiant la dose de progestogène.
3. Les contraceptifs contenant moins que 30 ug d'oestrogène peuvent être associés à une plus grande fréquence de métrorragies ou de pertes sanguines que ceux qui en contiennent 30 ug ou plus.
4. L'emploi des anovulants à base d'oestrogène et de progestogène contenant une dose quotidienne d'oestrogène supérieure à 50 ug n'est pas acceptable pour fin de contraception. On peut prescrire ces produits pour d'autres raisons médicales, l'effet contraceptif constituant un avantage additionnel.

Tableau 3
Contraceptifs oraux disponibles au Canada[1]

Produit	Fabricant	Oestrogène	µg/ Comprimé	Progestogène	µg/ Comprimé
Oestrogène 20, 30 & 35 µg		(Jours entre parenthèses pour les biphasiques et triphasiques)			
Minestrin 1/20	Parke-Davis	Éthinyloestradiol	20	Acétate de Noréthindrone	1000
Min-Ovral	Wyeth	Éthinyloestradiol	30	d-Norgestrel[2]	150
Loestrin 1.5/30	Parke-Davis	Éthinyloestradiol	30	Acétate de Noréthindrone	1500
Demulen 30	Searle	Éthinyloestradiol	30	Diacétate d'Éthynodiol	2000
Ortho 1/35	Ortho	Éthinyloestradiol	35	Noréthindrone	1000
Ortho 0.5/35	Ortho	Éthinyloestradiol	35	Noréthindrone	500
Brevicon 0.5/35	Syntex	Éthinyloestradiol	35	Noréthindrone	500
Brevicon 1/35	Syntex	Éthinyloestradiol	35	Noréthindrone	1000
Ortho 10/11[3,5]	Ortho	Éthinyloestradiol	35(21)	Noréthindrone	500(10)
Ortho 7/7/7[4,5]	Ortho	Éthinyloestradiol	35(21)	Noréthindrone	500(7)
					750(7)
					1000(7)
Triphasil[4,5]	Wyeth	Éthinyloestradiol	30(6)	d-Norgestrel[2]	50(6)
			40(5)		75(5)
			30(10)		125(10)

Tableau 3 (fin)

Produit	Fabricant	Oestrogène	µg/ Comprimé	Progestogène	µg/ Comprimé
Oestrogène 50 µg — Indiqué pour contraception seulement lorsqu'une dose inférieure s'avère insatisfaisante					
Ovral	Wyeth	Éthinyloestradiol	50	d-Norgestrel[2]	250
Norlestrin 1/50	Parke-Davis	Éthinyloestradiol	50	Acétate de Noréthindrone	1000
Norlestrin 2.5/50	Parke-Davis	Éthinyloestradiol	50	Acétate de Noréthindrone	2500
Demulen 50	Searle	Éthinyloestradiol	50	Diacétate d'Éthynodiol	1000
Ortho-Novum 1/50	Ortho	Mestranol	50	Noréthindrone	1000
Norinyl 1/50	Syntex	Mestranol	50	Noréthindrone	1000
Oestrogène 75 & 80 µg — Non indiqué en contraception					
Enovid 5	Searle	Mestranol	75	Noréthynodrel	5000
Ortho-Novum 5	Ortho	Mestranol	75	Noréthindrone	5000
Ortho-Novum 1/80	Ortho	Mestranol	80	Noréthindrone	1000
Norinyl 1/80	Syntex	Mestranol	80	Noréthindrone	1000
Oestrogène — 100 µg — Non indiqué en contraception					
Norinyl-2	Syntex	Mestranol	100	Noréthindrone	2000
Enovid-E	Searle	Mestranol	100	Noréthynodrel	2500
Ovulen 1	Searle	Mestranol	100	Diacétate d'Éthynodiol	1000
Ovulen 0.5	Searle	Mestranol	100	Diacétate d'Éthynodiol	500
Ortho-Novum 0.5	Ortho	Mestranol	100	Noréthindrone	500
Ortho-Novum 2	Ortho	Mestranol	100	Noréthindrone	2000
Sans oestrogène					
Micronor	Ortho			Noréthindrone	350

[1] *La plupart des produits à base d'oestrogène et de progestogène énumérés dans ce tableau sont aussi disponibles avec des comprimés inertes pour traitement continu de 28 jours.*

[2] *Fourni sous forme de dl-racémate au double de la dose indiquée.*

[3] *Formule biphasique.*

[4] *Formule triphasique.*

[5] *Le nombre de jours où chaque dose d'oestrogène et de progestogène doit être prise est indiqué entre parenthèses dans la colonne de la posologie.*

SUIVI ET DURÉE DU TRAITEMENT

Le premier examen de contrôle devrait avoir lieu après trois mois. Par la suite un examen s'impose à tous les six mois pour les adolescentes, et à chaque année pour les autres. A chaque visite annuelle on devrait procéder aux examens décrits lors de la visite initiale.

Si l'examen annuel est satisfaisant, on peut continuer le traitement. Chez les jeunes femmes en bonne santé qui ont des menstruations régulières, l'élément danger est à son minimum et on ne doit pas interrompre la méthode. L'idée de donner une «pause» à la malade pour quelques mois après plusieurs années d'anovulants n'est pas nécessaire et peut même augmenter l'apparition de grossesses indésirées. Les contraceptifs oraux peuvent être prescrits sans interruption jusqu'à l'âge de 35 ans (en l'absence d'effets secondaires). Passé cet âge, on devrait penser à d'autres méthodes. Dans les sections qui suivent, les problèmes découlant de l'âge, de l'usage du tabac et de la parturition sont examinés.

PROBLÈMES SPÉCIAUX ASSOCIÉS À LA CONTRACEPTION

1. LA CONTRACEPTION CHEZ LES ADOLESCENTES

Les adolescentes présentent un problème spécial. Elles font usage de contraceptifs de façon sporadique plutôt que constante. Le Comité recommande les anovulants chez elles; cependant, on devrait leur fournir tous les renseignements concernant les autres méthodes telles que crèmes vaginales, mousses, suppositoires, diaphragmes, condoms ainsi que la «pilule du lendemain» dont la plupart sont facilement disponibles sur demande. Face à une vie sexuelle envisagée ou actuelle, les adolescentes devraient avoir accès à une protection contre les dangers de grossesse très importants chez elles. À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve à l'effet que les anovulants soient contre-indiqués chez les jeunes. Les conséquences néfastes d'une grossesse indésirée chez une adolescente de moins de 17 ans, dépassent de loin les effets physiologiques dus à l'inhibition de gonadotropine par les anovulants. Il n'y a pas de contre-indications à continuer la pilule aussi longtemps que la fillette est sexuellement active. Comme pour les adultes, il n'y a pas de raisons pour discontinuer les anovulants pour un «temps de repos» tel qu'il est préconisé déjà en certains lieux. Le seul résultat d'une telle pratique est une augmentation des grossesses non désirées. Pour un meilleur suivi, les adolescentes devraient être vues à tous les 6 mois.

2. LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 35 ANS

Chez les femmes dépassant 35 ans, il y a probablement plus d'appréhension vu les risques génétiques. La question complémentaire qui peut être posée se rapporte à la période péri-ménopausique.

La fertilité décroît avec l'âge, notamment dans la trentaine avancée, mais il y a de nombreux cas de grossesses dans la quarantaine et même au début de la cinquantaine. Aussi longtemps qu'une femme est menstruée, même irrégulièrement, elle peut devenir enceinte. Elle doit dès lors utiliser une méthode quelconque de contraception. Il est probablement sûr de laisser une patiente abandonner son moyen de contraception un an après l'apparation clinique de la ménopause, ou six mois après, en présence de deux épreuves de gonadotropines faites à trois mois d'intervalles montrant des taux élevés de folliculostimuline et de lutéotropine.

Passé 35 ans, la plupart des femmes utilisent une méthode de contraception qui leur est familière et qui leur a réussi. A cet âge, certains couples mariés utilisent encore le condom et n'ont pas de raison de changer. Par suite de débats défavorables sur les contraceptifs oraux émanant des médias, de plus en plus de femmes à cet âge se tournent vers le diaphragme et le stérilet. Plusieurs couples choisissent une stérilisation permanente sous forme de ligature tubaire ou de vasectomie.

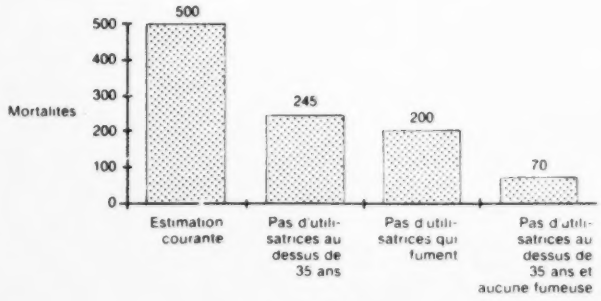
Donc, pour résumer, les méthodes de barrière, les stérilets à action prolongée, la stérilisation chez la femme ou la vasectomie chez l'homme constituent probablement les moyens contraceptifs les plus sûrs chez les 35 ans et plus.

3. LA CONTRACEPTION ORALE ET L'USAGE DU TABAC

«Se basant sur l'âge et la répartition des fumeuses parmi les utilisatrices de la pilule en 1982, on peut en déduire... que présumément 86% des mortalités attribuées aux contraceptifs oraux résultent de l'association pilule-tabac et du recours à la pilule par des femmes âgées de 35 ans et plus. Environ 4 sur 10 utilisatrices fument et 6% ont entre 35 et 44 ans. Les quelque 500 mortalités (aux États-Unis) attribuables à la pilule chaque année pourraient être réduites à environ 70 si aucune utilisatrice ne fumait et si aucune n'en prenait après son 35ième anniversaire. Si aucune utilisatrice ne fumait, le nombre présumé de mortalités attribuables à la pilule pourrait être réduit à environ 200 par année».[1]

Ces données sont montrées graphiquement dans la Figure 5.

Figure 5. Estimation du taux annuel de mortalités reliées à la pilule (aux États-Unis); taux présumé en éliminant les utilisatrices dépassant 35 ans; taux présumé en l'absence de fumage; taux présumé dans les deux catégories réunies.[1]



Reproduit avec la permission de: Making Choices: Evaluating the Health Risks and Benefits of Birth Control Methods, by Howard W. Ory, M.D., Jacqueline D. Forrest, Ph.D., and Richard Lincoln. The Alan Guttmacher Institute, New York, 1983.

L'usage excessif du tabac (plus que 15 cigarettes par jour) semble comporter un risque très important de maladies vasculaires chez les utilisatrices d'anovulants.

Dans plusieurs études[2,3] on a observé une fréquence accrue d'infarctus du myocarde, d'hémorragie cérébrale et de thromboembolie artérielle.

Le danger d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices d'anovulants augmente avec le nombre de cigarettes fumées chaque jour.[3]

Le taux de mortalité par 100 000 femmes qui fument a été de 10,2 chez les utilisatrices de la pilule contre 2,6 chez les autres dans le groupe d'âge de 30 à 39 ans; chez les femmes au delà de 40 ans qui fument, le taux a été de 62.0 chez les utilisatrices de la pilule comparé à 15,9 chez les autres.[4]

L'usage du tabac augmente aussi les risques d'hémorragie cérébrale. Les anovulants augmentent ce risque de 1,2 chez les non-fumeuses, alors que cette augmentation se situe entre 6,1 et 7,6 chez les grosses fumeuses qui prennent des anovulants.[5]

L'usage excessif du tabac augmente dans l'ensemble les risques des principales maladies vasculaires. En réalité, il semble être le plus important facteur de risque, et combiné à un ou d'autres facteurs comme l'hypertension, l'avancement en âge au dessus de 30 ans, le diabète, l'obésité et l'hyperlipoprotéinémie, il produit un effet synergique très important.

On recommande de conseiller aux femmes qui désirent prendre des anovulants de cesser de fumer.

Références

1. *Making Choices: Evaluating The Health Risks and Benefits of Birth Control Methods. Ory, H.W., Forrest, J.D., and Lincoln, R.: The Alan Guttmacher Institute, New York, 1983, p. 42.*
2. *Petitti, D.B., Wingerd, J., Pellegrin, F., et Ramcharan, S.: Oral contraceptives, smoking and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. Am. J. Epidemiol. 108:480-485, 1978.*
3. *Mann, J.I. et Inman, W.H.W.: Oral contraceptives and death from myocardial infarction. Br. Med. J. ii:245-248, 1975.*
4. *Jain, A.K.: Mortality risk associated with the use of oral contraceptives. Stud. Fam. Plan. 8:50-54, 1977.*
5. *Collaborative Group for the Study of Stroke in Young women: Oral contraceptives and stroke in young women. J.A.M.A. 231:718, 1975.*

4. LE RETOUR À LA CONTRACEPTION ORALE APRÈS UN ACCOUCHEMENT OU UN AVORTEMENT

Après la naissance d'un enfant, les mères qui n'allaitent pas peuvent s'attendre au retour de leurs menstruations au bout de six semaines. On doit alors recommencer les anovulants quatre semaines après la date de l'accouchement. L'effet thrombotique des anovulants est minime à ce moment-là. Une étude récente a démontré que chez les femmes normales qui allaitent leur bébé, l'ovulation réapparaît environ cinq mois après l'accouchement.[1]

Si la mère nourrit son bébé, les anovulants à faible dose ne gênent pas la lactation.[2,3]

Les hormones contenues dans ces produits passent dans le lait maternel en petites quantités mais elles n'en altèrent pas la qualité ni la quantité si elles ne sont pas données ans les 4 à 6 semaines suivant l'accouchement.[4] On ne connaît pas les effets à long terme de cette faible quantité d'hormones transmises au nouveau-né. En conséquence, les avantages et les dangers des anovulants doivent être évalués par rapport aux avantages et aux risques des méthodes contraceptives de substitut.

Quant aux patientes désireuses de commencer les anovulants après un avortement du premier trimestre, elles peuvent espérer le retour de leurs menstruations au bout de quatre semaines. On peut alors leur donner des anovulants dès que l'avortement est complété. Après un avortement du deuxième trimestre, les menstruations n'apparaissent pas avant six semaines. Les anovulants peuvent être administrés deux semaines après l'avortement, alors que les mécanismes de coagulation doivent être revenus à la normale.

Références

1. *Parenteau-Carreau, S.: Communication personnelle, 1984. Aussi: Int. Rev. Nat. Fam. Plan. 8:34-43, 1984.*
2. *Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Encouraging breast-feeding. Pediatrics 65:657, 1980.*
3. *Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics: Breast-feeding and contraception. Pediatrics 68:138-140, 1981.*
4. *Lonnerdal, B., Forsum, E., et Hambraeus, L.: Effect of oral contraceptives on content and volume of breast milk. Am. J. Clin. Nutr. 33:816, 1980.*

5. CONTRACEPTIFS ORAUX ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES[1-6]

Il est bien connu que l'emploi de contraceptifs oraux entraîne certains changements dans l'équilibre métabolique, ce qui peut avoir pour effet d'intensifier ou d'inhiber l'effet d'autres médicaments administrés concurremment. Dans certains cas, il faut parfois cesser les anovulants pour traiter adéquatement telle ou telle maladie.

Réciproquement, certains médicaments qui suscitent la production d'enzymes intracellulaires peuvent accélérer la biodégradation des oestrogènes et des progestogènes contenus dans les contraceptifs oraux, et réduire éventuelle-

ment leur efficacité. Par exemple, le phénobarbital, ainsi que d'autres anticonvulsifs comme la carbamazépine, la phénytoine et la primidone, agissent de cette façon. Ainsi en est-il de la rifampicine.

On a associé aussi les anticonvulsifs à une augmentation de la globuline liée aux hormones sexuelles, ce qui peut diminuer le taux des hormones circulantes et réduire l'efficacité des anovulants. D'autres médicaments comme l'ampicilline et la tétracycline peuvent influencer l'absorption des contraceptifs par modification de la flore intestinale, et ainsi gêner le circuit entéro-hépatique de l'oestrogène. Théoriquement, ceci peut aussi s'appliquer pour d'autres antibactériens agissant effectivement sur la flore intestinale. L'inhibition des enzymes microsomiques hépatiques par certains médicaments peut empêcher la dégradation normale des contraceptifs oraux. Les antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, l'allopurinol, le chloramphénicol entre autres peuvent potentialiser l'action des anovulants et augmenter l'incidence ou la gravité de certains effets secondaires comme la rétention hydrique, l'hypertension ou les troubles thromboemboliques.

Les interactions médicamenteuses des anovulants avec réduction d'efficacité contraceptive sont plus prononcées aujourd'hui qu'elles ne l'étaient il y a quelques années alors qu'on utilisait de plus fortes doses. Avec l'arrivée des préparations à faible dose, l'usage concomitant d'anovulants avec d'autres médicaments a suscité de plus fréquents rapports d'hémorragies intermenstruelles et de grossesses non planifiées. Afin de bien conseiller sa patiente en matière de contraception, le médecin doit toujours garder à l'esprit l'usage possible d'un médicament concomitant, y compris les produits en vente libre que la malade peut prendre. On devrait aussi informer la malade des interactions possibles lorsqu'on lui prescrit d'autres médicaments.

Les hémorragies intermenstruelles, ou pertes sanguines, survenant chez une utilisatrice d'anovulant qui prend d'autres médicaments, sont un indice d'efficacité contraceptive diminuée. Il peut être sage de conseiller un moyen contraceptif adjuvant, un dispositif de barrière par exemple, chez les patientes soumises temporairement à une autre médication, ceci pendant et pour un certain temps après ce traitement. Cette précaution dépend naturellement de la nécessité ou non d'éviter une grossesse à tout prix.

La substitution d'un produit à plus fort dosage peut contourner le problème, mais cette approche n'est pas recommandable étant donné les risques accrus inhérents aux produits à haute teneur hormonale. En fait, on devrait probablement songer à une autre méthode contraceptive chez les patientes soumises à une thérapie prolongée, aux anticonvulsifs par exemple, et qui montrent des signes d'affaiblissement d'efficacité contraceptive.

Il est déplorable que beaucoup d'interactions médicamenteuses concernant les anovulants soient peu documentées dans la littérature. Ceci est dû à un manque d'études cliniques spécifiques, difficiles à faire évidemment du point de vue éthique, pour évaluer le taux d'échecs contraceptifs dus aux interactions médicamenteuses.

Les tableaux 4, 5 et 6 fournissent un résumé des interactions connues ou présumées. On y voit les interactions médicamenteuses qui peuvent réduire l'efficacité des anovulants, les médicaments dont l'action peut être modifiée par les anovulants et ceux qui peuvent les potentialiser.

Tableau 4
Médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Médicament	Mode d'action
Anticonvulsifs:	
phénobarbital carbamazépine éthosuximide phénytoine primidone	L'efficacité réduite de l'anovulant dépend surtout de la production d'enzymes microsomiques hépatiques réduisant le taux des stéroïdes contraceptifs circulants. De même, une augmentation de la globuline liée aux hormones sexuelles décroît le taux des hormones circulantes.
Antibiotiques:	
ampicilline pénicilline	Une modification de la flore intestinale et une hyperactivité intestinale (en réduisant la circulation entéro-hépatique) peuvent diminuer l'efficacité des anovulants.
griséofulvine	Une stimulation du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs peut se produire.
chloramphénicol métronidazole néomycine nitrofurantoine sulfamidés tétracycline	Induction d'enzymes microsomiques hépatiques. Aussi, gêne de la circulation entéro-hépatique.
rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestogènes. Accélération soupçonnée du métabolisme des oestrogènes.
Sédatifs et hypnotiques, tranquillisants:	
benzodiazépines barbituriques hydrate de chloral glutéthimide méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques
Anti-acides	Décroissent l'absorption intestinale des progestogènes.

Tableau 4 (fin)

Médicament	Mode d'action
Autres médicaments:	
phénylbutazone antihistaminiques analgésiques antimigraineux	Une diminution de l'efficacité des anovulants a été rapportée; sujette à confirmation.

Tableau 5
Médicaments dont l'action peut être modifiée par les anovulants

Médicament	Mode d'action
Acide aminocaproïque (inhibiteur de la fibrinolyse)	Peut causer théoriquement un état d'hypercoagulabilité étant donné que les anovulants augmentent les facteurs de coagulation. Ne pas donner avec les anovulants.
Anticoagulants	L'augmentation des facteurs de coagulation par les anovulants peut nécessiter une dose accrue des anti-coagulants. Paradoxalement, les anovulants potentialisent les anticoagulants chez certaines personnes.
Anticonvulsifs	La rétention hydrique peut déclencher une crise chez les épileptiques. Les anovulants peuvent aussi accroître l'effet des anticonvulsifs.
Hypotenseurs:	
guanethidine	Son effet hypotenseur est réduit.
méthyldopa	Rétention sodique par les oestrogènes.
bloqueurs adrénergiques	Augmentent l'effet du médicament par ralentissement de son métabolisme.
Sympathomimétiques:	
isoprénaline	Les oestrogènes en diminuent l'effet.
Corticostéroïdes	Les oestrogènes en augmentent l'effet anti-inflammatoire. Ceci peut freiner le métabolisme du cortisol. Un effet corticoïde exagéré est à surveiller.

Tableau 5 (fin)

Médicament	Mode d'action
Hypocholestérolémiants:	
clofibrate	Leur effet peut être antagonisé par les anovulants.
Mépéridine	Possibilité d'analgésie augmentée et de dépression du SNC par diminution du métabolisme de la mépéridine. Combinaison à utiliser avec précaution.
Hypoglycémiants oraux, et insuline	Les anovulants peuvent diminuer la glucotolérance et augmenter la glycémie. Ceci peut nécessiter une dose accrue d'hypoglycémiant.
Tranquillisants:	
phénothiazines réserpine	Les oestrogènes potentialisent leur effet hyperprolactinémique, pouvant ainsi causer une hypertrophie mammaire et une galactorrhée. On a rapporté aussi une potentialisation de l'effet neuroleptique de la promazine, possiblement due à une induction enzymatique.
chlordiazépoxide diazépam lorazépam oxazépam	Leur effet peut être augmenté par ralentissement de leur métabolisme.
Alcool	On a rapporté des taux sanguins accrus d'éthanol ou d'acétaldéhyde.
Acide folique et vitamine B_{12}	Les anovulants semblent gêner le métabolisme du folate et diminuer le niveau sanguin de la vitamine B_{12}.

Tableau 6

Médicament	Mode d'action
Aspirine Allopurinol Chloramphénicol Disulfirame Isoniazide Méthylphénidate Inhibiteurs de la MAO PAS Phénothiazines	Tous ces médicaments peuvent causer une inhibition enzymatique au niveau du foie, ce qui peut potentialiser l'effet des anovulants en retardant leur métabolisme. Ceci peut augmenter l'incidence ou la sévérité des effets secondaires des anovulants.

Références

1. *Rapport du Comité spécial nommé par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social pour conseiller la Direction générale de la protection de la santé sur tous les aspects concernant l'innocuité et l'efficacité des contraceptifs oraux commercialisés au Canada.*
2. *Bulletin Rx No. 6:(Supplément 1), 1975.*
3. *Griffin, J.P., et D'Arcy, P.F. (eds.) «A Manual of Adverse Drug Interactions». Wright, Bristol, 1984.*
4. *U.S.P. D.I., 5ième édition, 1985. Vol. 1. «Drug Information for the Health Care Provider». United States Pharmacopeial Convention, Inc.*
5. *Drug Information '84. American Hospital Formulary Service.*
6. *Dickey, R.P. (Yuzpe, A.A., ed.). «Managing Contraceptive Pill Patients», 4ième édition, 1984. «Creative Infomatics (Canada) Inc.» London, Ontario.*
7. *Hansten, P.D. et Horn, J.R.: «Inhibition of Oral Contraceptive Efficacy». Drug Interactions Newsletter 5:7-10, 1985.*

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS AUX CONTRACEPTIFS ORAUX

Le contenu de cette section ne tient pas lieu de revue globale des complications découlant des contraceptifs oraux. Nous vous présentons plutôt l'état de nos connaissances dans les sphères d'intérêt majeur comme par exemple les effets sur le système cardio-vasculaire et la relation possible entre les anovulants et le cancer. On examinera aussi d'autres sujets d'intérêt courant. Nous espérons que ces renseignements se révéleront utiles aux médecins et à leur patientes pour un bon usage des contraceptifs oraux.

1. LES ANOVULANTS ET LEURS EFFETS SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

La thromboembolie veineuse, l'infarctus du myocarde, et les accidents cérébro-vasculaires avec thrombose artérielle, constituent les trois principaux domaines où nombre d'études ont été publiées en rapport avec les anovulants et leurs complications.[1] Des témoignages récents, en particulier en ce qui a trait à l'âge et à l'usage du tabac, indiquent qu'il existe d'importants facteurs-risques adjuvants impliquant les troubles vasculaires chez les femmes qui prennent des anovulants.[1,2,3]

La thrombose veineuse

La thrombophlébite superficielle, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont plus fréquentes chez les femmes qui font usage d'anovulants. Le risque concernant ces troubles est de 2 à 4 fois plus grand chez les utilisatrices de la pilule; cependant, les chances de fausse détection basée sur le seul diagnostic clinique laissent croire tout de même à une surrestimation possible.[1,4] La durée du traitement ou l'usage antérieur d'anovulants n'ont aucun rapport avec la thrombose veineuse. La présence de varices sans thrombose veineuse profonde antérieure n'est pas non plus un facteur de risque.[5] Il semble que l'usage du tabac augmente les risques de thromboembolie veineuse, mais de façon moins marquée que pour les affections artérielles.[5]

La cessation des anovulants chez les femmes qui doivent subir une opération majeure doit être envisagée 4 à 6 semaines avant leur admission. Si la chose est impossible, un minimum de précaution exige l'abandon de la pilule le plus tôt possible et l'administration prophylactique d'héparine sous-cutanée au cours de l'hospitalisation. En l'absence de complications, les anovulants peuvent être repris deux semaines après la sortie de l'hôpital.

L'infarctus du myocarde

Il est prouvé que l'usage des anovulants s'accompagne d'un risque accru de mortalité et de morbidité provenant de troubles circulatoires. De récentes publications ont identifié spécifiquement les facteurs de risque en cause. L'âge et l'usage du tabac comme facteurs adjuvants ont fait l'objet de plusieurs études importantes; leurs conclusions peuvent se résumer ainsi;

1. Le taux de mortalité par troubles artériels chez les anciennes utilisatrices d'anovulants est d'environ 4 fois supérieur à celui observé chez les femmes qui n'en ont jamais pris.[1,2] (Voir Tableau 7).
2. L'ischémie myocardique est plus fréquente chez les anciennes utilisatrices que chez les autres.[1]
3. On a établi une corrélation entre les risques de mortalité par troubles artériels chez les utilisatrices d'anovulants et leur âge ainsi que leur habitude de fumer (Voir Figure 4).
4. Il n'y a pas de rapport entre la fréquence des troubles artériels et la durée du traitement aux anovulants.[1] (Voir Tableau 8).
5. Les résultats d'une étude récente faite par le Collège royal des omnipraticiens démontrant, chez les femmes qui ont déjà pris des anovulants, un risque accru de maladie circulatoires allant de pair avec la multi-parité, indépendamment de l'âge, de l'usage du tabac ou d'autres variables, constituent une révélation importante et nouvelle.

Tableau 7

Taux de mortalité par maladie circulatoire (ICD 390-458) selon la parité, chez les malades ayant utilisé la pilule et chez les sujets-témoins[1]

Parité	Mortalité (Nombre de décès)		Risques relatifs (Lim. de fiabilité: 95%)	Différences (Lim. de fiabilité: 95%)	
	Anciennes utilisatrices	Sujets témoins			
0	0,0 (0)	10,0 (3)	0,0	– 10,0	(– 108,0.0, 88,0)
1-2	22,7 (20)	5,5 (5)	4,2(1,5, 11,6)	17,2	(5,1, 29,5)
3	42,8 (35)	5,7 (2)	7,5(2,8, 19,8)	37,1	(19,4, 55,6)
TOTAL	29,8 (55)	7,2 (10)	4,2(2,3, 7,7)	22,7	(13,2, 32,2)

Rajustement fait selon l'âge, l'usage du tabac et la classe sociale.

Tableau 8

Taux de mortalité par maladie circulatoire (ICD 390-458) par 100 000 années-femmes selon la durée totale du traitement aux anovulants[1]

		Durée totale du traitement en mois				
	Témoins	1-24	25-48	49-72	73-96	97+
Taux (No. de décès)	7,0 (10)	32,5 (5)	23,5 (4)	28,4 (5)	32,3 (5)	20,4 (4)
Risque relatif	1,0	4,6	3,4	4,1	4,6	2,9

Rajustement fait selon l'âge, la parité et l'usage du tabac.

Les médecins et les patientes doivent être conscients de ce fait nouveau qui reste à être confirmé par les résultats d'études en cours. Ces résultats doivent être pris en considération chez les grandes multipares, même si elles sont jeunes et ne fument pas; celles-ci doivent être conseillées et traitées en conséquence.

Troubles cérébro-vasculaires

Il existe un risque accru de thrombose et d'hémorragie cérébrale chez les utilisatrices d'anovulants, qui augmente encore avec l'habitude de fumer. Ce risque a été estimé à 3,2 chez les patientes sous traitement aux anovulants et de 4,5 chez les anciennes utilisatrices. En plus, 71% des patientes ayant déja pris la pilule et 67% des sujets-témoins, décédées d'hémorragie subarachnoïdienne, étaient des fumeuses tandis que les non-fumeuses représentaient 48% et 40% de ces mortalités dans chaque catégorie respectivement.[3]

Toute patiente présentant des symptômes neurologiques inhabituels, pouvant évoquer un phénomène hémorragique ou thrombotique, devrait cesser les anovulants. Ces symptômes d'alarme peuvent se traduire par un engourdissement passager d'un côté de la langue, des troubles de la parole, une perte de vision, une faiblesse récurrente d'une jambe, un accès de migraine différent des autres, ou par un syndrôme pathognomonique d'hémorragie cérébrale. On ne recommande pas les anovulants chez les patientes à risque connu de maladie cérébro-vasculaire, plus spécialement chez les plus âgées et chez celles qui fument beaucoup.

L'hypertension artérielle

Plusieurs observateurs ont signalé un lien entre l'usage des anovulants et une élévation légère mais nette de la tension artérielle, spécialement de la pression systolique, ceci en rapport avec l'âge et la durée du traitement.[2,3] L'hypertension n'apparaît pas avant 3 à 9 mois de traitement. Par conséquent, toute femme prenant des contraceptifs oraux devrait faire vérifier sa tension artérielle régulièrement pendant la première année du traitement et à chaque visite par la suite. On devrait aussi lui conseiller de signaler tout gain pondéral soudain, indice d'une rétention sodique et hydrique accompagnant parfois l'hypertension. En présence d'une hypertension nette (de l'ordre de 20 mm Hg systolique ou 10 mm Hg diastolique) on devrait cesser les anovulants et prescrire une autre méthode. Chez les jeunes patientes en bonne santé, la pression artérielle retourne généralement à la normale en dedans de trois mois. On peut alors recommencer les contraceptifs oraux avec précaution sous étroite surveillance. Si la tension artérielle ne revient pas à la normale, ou si elle s'élève de nouveau à la reprise des anovulants, un tel traitement peut favoriser l'apparition hâtive d'une maladie vasculaire hypertensive et, dès lors, ne devrait pas être prescrit.

Malgré tout cela, on peut prescrire des contraceptifs oraux chez les femmes jeunes et en bonne santé en présence d'une hypertension légère, stable, à condition cependant de voir souvent ces malades et de vérifier périodiquement leur pression artérielle. Nous ne recommandons pas les anovulants dans les cas d'hypertension modérée ou grave.

Nous basant sur la documentation actuelle, nous recommandons de prescrire un composé contenant une faible dose d'oestrogène et de progestogène si la chose est cliniquement possible, afin de minimiser l'incidence de complications vasculaires.

Références

1. *Étude du Collège royal des omnipraticiens sur les anovulants. «Further analysis of mortality in oral contraceptive users». Lancet i:541-546 (March 7), 1981.*
2. *Salonen, J.T.: Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young women. Acta Med. Scan. 212:141-144, 1982.*
3. *Pettiti, D.B., Wingerd, J., Pellegrin, F., et Ramcharan, S.: Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, non-contraceptive estrogens, and other factors. J.A.M.A. 242:1150-1154, 1979.*
4. *Carter, c. et Gent, M.: Haemostasis and Thrombosis. Colman, R.W., Hirsh, J., Marder, V.J., et Salzman, E.W. (éditeurs) J.B. Lippincott, Philadelphia, 1982, p. 815-816.*
5. *The Walnut Creek contraceptive drug study. Ramcharan, S., Pellegrin, F.A., Ray, R., et Hsu, J.-P.: Reprod. Med. 25:(Suppl.):355-356 et 360-363, 1980.*

6. *Meade, T.W., Greenberg, C., et Thompson, S.G.: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50 and 30 ug oestrogen preparations. Br. Med. J. 280:1157-1161, 1980.*

7. *Collège royal des omnipraticiens. Oral Contraceptives and Health. Pitman, London, 1974.*

8. *Fisch, I.R. et Frank, J.: Oral contraceptives and blood pressure. J.A.M.A., 237:2499-2503, 1977.*

2. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LA CARCINOGÉNÈSE

Introduction

La relation éventuelle entre les contraceptifs oraux et la carcinogénèse est difficile à évaluer pour plusieurs raisons.

Il existe souvent une période latente de 5 à 30 ans entre le premier contact avec un carcinogène et l'apparition d'un cancer.

Les oestrogènes et les progestogènes ont des effets divers sur les différents tissus. Ces effets peuvent varier d'un sujet à l'autre et selon l'âge du patient.

Le cancer du sein et celui des organes génitaux sont sous l'influence de plusieurs facteurs, comprenant les habitudes sexuelles et l'histoire génitale ce qui rend difficile l'estimation du rôle néoplasique éventuel des contraceptifs oraux. Le cancer du sein et les néoplasies cervicales ne sont pas rares. Plusieurs sous-groupes de patientes de différents âges, avec une histoire familiale et une fertilité différentes, peuvent être étudiés. Certaines relations statistiquement significatives peuvent être découvertes par pure chance seulement.

Le col utérin

Beaucoup d'études épidémiologiques ont posé la question d'un rapport entre l'usage des contraceptifs oraux et les néoplasies du col (dysplasie cervicale, cancer in situ ou envahissant). La plupart des études n'ont pu démontrer d'association étiologique après que les facteurs de risque connus furent contrôlés.[1,2] Une étude[3] a laissé supposer qu'une dysplasie existante pouvait être activée par les contraceptifs oraux, mais ceci reste à prouver. Une récente publication de l'Association du planning familial d'Oxford[4] a fait état d'un plus grand risque de néoplasie cervicale chez les femmes prenant des contraceptifs oraux que chez celles qui utilisent les stérilets. Une étude canadienne[5] a révélé aussi une augmentation de la dysplasie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux en tenant compte de l'âge au premier coït. Malheureusement, dans ces études et dans bien d'autres, les renseignements concernant les principaux éléments de danger sont incomplets, amenant dès lors des conclusions douteuses.

Les principaux facteurs de risque de néoplasie cervicale résident dans la multiplicité des partenaires[6,7,8] et le jeune âge au moment du premier coït. Il y a aussi des preuves que la cigarette augmente les risques de la dysplasie cervicale et du cancer.[7,8] Le papovirus humain est un autre facteur de risque pour la néoplasie cervicale,[9] certaines souches étant carcinogènes au niveau du tractus génital de la femme.[10] Meisels[11] a présumé une intéraction possible entre le virus du papillome humain et l'emploi des anovulants dans la carcinogénèse cervicale, mais ceci reste à prouver. Malheureusement, la plupart des publications sur la néoplasie cervicale et les anovulants oublient de mentionner qu'on a établi une distinction diagnostique entre les changements dus à la dysplasie et ceux du papillome viral. Le danger attribué à l'utilisation des contraceptifs oraux et à sa durée semble donc devoir s'expliquer surtout par les principaux facteurs ci-haut mentionnés.

En résumé, il semble improbable que les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux soient plus exposées au cancer du col. Il est clair cependant que les femmes sexuellement actives sont plus exposées. Le Comité d'étude sur les programmes de dépistage du cancer du col au Canada[12] recommande un examen annuel de dépistage chez les patientes âgées de 18 à 35 ans.

L'endomètre

Il a été démontré que l'usage des contraceptifs en association (oestrogènes-progestogènes) diminuait les risques de cancer de l'endomètre.[13] L'effet protecteur persiste après 12 mois et même plusieurs années après la cessation du traitement selon certaines études. Quant aux séquentiels, plus disponibles au Canada, ils ont été, à de rares occasions, associés à des carcinomes de l'endomètre chez les femmes jeunes.[14] Ces cas démontrent l'importance d'une posologie appropriée et d'un dosage proportionnel des composants hormonaux, aussi bien que l'importance d'une prudente sélection des patientes.[15]

Les ovaires

Dans une analyse des risques éventuels pour le cancer ovarien,[16] l'on n'a pas trouvé de différence statistique significative dans la fréquence ou la durée d'usage de contraceptifs oraux chez les femmes porteuses d'un cancer ovarien par rapport aux patientes témoins.

D'autres études[17,18] ont révélé que les contraceptifs oraux diminuaient le risque du cancer ovarien, sans pouvoir attribuer ceci à la parité, l'infertilité ou à d'autres facteurs connus.[18] Une étude avec sujets-témoins a révélé une diminution du risque de cancer ovarien liée à l'utilisation antérieure de contraceptifs oraux chez les femmes de 40 à 59 ans; chez les femmes de moins de 40 ans, le risque fut le même avec ou sans usage antérieur de contraceptifs.[19]

Le foie

On a rapporté des cas de tumeur hépatique chez des femmes qui prenaient des contraceptifs oraux.[20,21] On a décrit deux principale sortes de lésions; l'hyperplasie nodulaire focale (appelée aussi hamartome hépatique), et l'adénome hépatocellulaire. Nous avons maintenant de bonne preuves épidémiologiques d'une incidence accrue de l'adénome hépatocellulaire chez les preneuses de contra-

Tableau 9

Évaluation des risques de dysplasie du col avec les anovulants, ajustés séparément selon les facteurs du comportement, d'après les techniques de logistique (239 cas et 441 témoins)[a]

Modèle	Estimation des risques				
	Usage d'anovulants	Anovulants †années de scolarité	Anovulants †fumage	Anovulants †âge au premier coït	Anovulants †nombre de partenaires
Usage antérieur d'anovulants: Oui vs jamais	2,6*	2,5*	2,7*	2,3*	1,7†
Scolarité, <13 vs >13 ans		1,6‡			
Usage du tabac:					
Courant vs jamais			3,1*		
Anciennes fumeuses vs jamais			1,1		
Âge au premier coït, <18 vs >18 ans				2,8*	
No. de partenaires:					
2,5 vs 1					3,4*
>6 vs 1					6,9*

* = $P < 0.01$
† $P = 0.14$
‡ $P < 0.05$

ceptifs oraux. L'incidence de ces tumeurs est liée à l'usage prolongé de la pilule,[22] et il y a une étonnante augmentation de risque après 7 ans d'usage.[23] Bien que l'adénome hépatocellulaire demeure une rareté on doit y penser chez les femmes qui prennent des contraceptifs et qui présentent des signes ou symptômes abdominaux parce que ces lésions peuvent se rupturer et causer une hémorragie intraabdominale. Les contraceptifs oraux n'augmentent probablement pas l'incidence de l'hyperplasie nodulaire focale; cependant, il appert qu'en leur présence ces lésions sont plus sujettes à des complications hémorragiques,[21,24] et davantage chez les femmes qui fument.[25] Le carcinome hépatocellulaire peut survenir chez les utilisatrices de la pilule,[26] mais ceci est rare. Il n'y a pas de preuve à l'effet qu'il y soit plus fréquent que chez les femmes ne prenant pas de contraceptifs.

Glandes mammaires

Le cancer du sein est si fréquent que même une légère augmentation dans les risques aurait pour résultat un grand nombre de nouveaux cas. De nombreuses études ont posé la question à savoir si oui ou non les contraceptifs avaient une influence sur le cancer du sein. En général, les résultats ont été rassurants. Plusieurs études impliquant un grand nombre de patientes n'ont pas démontré d'augmentation du cancer mammaire chez les utilisatrices.[27,28,44] Une inquiétude demeure cependant, spécialement chez certains sous-groupes de patientes reconnues comme porteuses de facteurs à risque élevé pour de tels cancers comme par exemple une première grossesse tardive, une histoire de lésion mammaire bénigne et une histoire familiale de cancer.[29,30]

(a) L'âge à la première grossesse à terme

Le risque du cancer du sein augmente avec l'âge où une femme porte son premier bébé à terme.[29,30] Chez les femmes dont la première grossesse à terme se situe avant l'âge de 18 ans, le risque du cancer du sein est à peu près le tiers de celui des femmes dont le premier accouchement n'a lieu qu'à 35 ans ou plus.[29]

L'incidence du cancer du sein diminue avec l'augmentation de la parité.[31] La lactation a peu ou pas d'effet sur le cancer du sein.[29] Une première grossesse tardive, facteur important pour le cancer du sein, est souvent le résultat de l'usage des contraceptifs. Ne pas tenir compte de ce facteur pourrait faire croire faussement à un lien entre la pilule et le cancer du sein.

Cependant, dans des études avec sujets-témoins portant sur des femmes ayant utilisé les contraceptifs oraux avant leur première grossesse[32,33] ou avant l'âge de 25 ans,[34] trois groupes de chercheurs ont remarqué un risque accru de cancer du sein à un âge jeune.

Une analyse récente d'une étude menée actuellement par le groupe d'Oxford avec des sujets-témoins a aussi révélé un risque accru du cancer du sein chez les femmes ayant utilisé les contraceptifs oraux avant leur première grossesse à terme. L'amplitude du risque augmente avec la durée du traitement. Une relation spécifique avec le type de contraceptif ou avec le fait d'en prendre avant 25 ans n'a pu être confirmée.

Par contre, dans une étude en cours aux États-Unis,[28] après vérification de l'âge à la première grossesse à terme et vérification du stage ménopausique, on n'a pas trouvé d'augmentation significative de cancer du sein chez les utilisatrices.

Si les contraceptifs oraux sont e . cause dans le cancer du sein, il se peut fort bien qu'une longue période latente précède l'apparition de la maladie. La date à laquelle les contraceptifs oraux furent utilisés pour la première fois par un grand nombre de patientes varie d'un pays et d'une population à l'autre. Nous devons dès lors comprendre que les études portant sur des populations différentes peuvent mener à des conclusions différentes. En plus, il faut des études bien contrôlées avant de pouvoir tirer des conclusions concernant les risques du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux par comparaison avec les patientes utilisant d'autres méthodes pour retarder la première grossesse.

(b) **L'activité progestative**

Le risque accru du cancer mammaire avant la première grossesse a été associé avec l'usage de contraceptifs oraux jugés comme ayant une «activité progestative élevée»,[34] mais ceci a été sérieusement controversé. En plus de l'effet progestatif, les progestogènes peuvent avoir des activités oestrogéniques, anti-oestrogéniques et même androgéniques.

L'évaluation de l'activité de chacune de ces propriétés est impossible.[36] Le problème se complique à cause des effets biologiques surajoutés de l'élément oestrogénique dans les contraceptifs oraux. Les méthodes courantes d'évaluation de l'activité progestative consistent à mesurer les effets de l'hormone sur l'endomètre humain, ou plus expressément son pouvoir de retarder la menstruation.[37,38] Il est difficile d'évaluer le bien-fondé de ces effets dans la carcinogénèse au niveau du sein.

(c) **Histoire de lésions bénignes du sein**

Une histoire de lésion mammaire bénigne est un autre facteur de risque reconnu dans le cancer du sein. Dans les biopsies du sein, il y a toute une gamme d'anomalies histologiques que l'on classifie comme bénignes: ces changements vont du simple kyste à l'hyperplasie épithéliale atypique. On se rend compte de plus en plus que seule cette dernière lésion peut être associée à un futur cancer du sein.[39] L'incidence globale de la maladie fibrokystique symptomatique est moindre chez les utilisatrices de la pilule. Une étude histologique par biopsies[40] a démontré que cette diminution se rapporte seulement aux lésions fibrokystiques où l'atypie épithéliale est minime ou absente. La fréquence de la maladie fibrokystique avec atypie marquée est la même chez les patientes ayant fait un usage prolongé de la pilule que chez celles qui n'en ont jamais pris. En d'autres mots l'usage des contraceptifs oraux protège contre les formes de lésions fibrokystiques qui ne sont pas nettement associées à un risque accru du cancer, mais non contre les formes pré-cancéreuses. L'incidence et l'aspect histologique des fibroadénomes du sein sont les mêmes chez les femmes qui prennent ou non la pilule.[41]

Deux études avec cas-témoins n'ont pu démontrer de risque accru de cancer du sein chez les utilisatrices de la pilule ayant une histoire de lésion mammaire bénigne prouvée par biopsie.[28,42] Cependant, on a rapporté une augmentation de tel risque chez les femmes qui avaient eu deux biopsies ou plus après le début d'un traitement aux hormones contraceptives.[42]

(d) **Histoire familiale de cancer du sein**

On note un plus grand risque de cancer du sein chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer, du côté maternel ou paternel. Les cas de cancer sont plus nombreux chez les femmes jeunes lorsqu'il y a des antécédents familiaux. Une étude[43] a démontré que les risques de cancer mammaire envahissant étaient accrus chez celles dont la grand'mère ou une tante étaient porteuses de la maladie; cette association fut moins marquée lorsque l'histoire familiale concernait la mère, et non évidente lorsqu'elle se rapportait seulement à une soeur. Par ailleurs les contraceptifs oraux diminuent sensiblement le risque de cancer du sein chez les patientes sans histoire familiale. Cette observation, si elle devait se confirmer par d'autres études, pourrait délimiter les groupes de femmes chez qui le risque de cancer mammaire peut être accru ou diminué par l'usage de la pilule. Présentement cependant, les résultats des études épidémiologiques concernant les contraceptifs oraux, l'histoire familiale et le cancer du sein diffèrent. Certains soulignent l'importance d'une histoire familiale entre soeurs[42] tandis que d'autres ne voient aucun rapport avec un membre quelconque de la famille.[28]

(e) **Cancer du sein déclaré**

En plus d'un effet possible sur l'apparition d'un cancer mammaire, l'action des contraceptifs oraux sur les cancers déclarés du sein mérite considération. Ces néoplasies sont souvent hormono-dépendantes. La pilule est contre-indiquée dans les cancers du sein, mais le fait que des patientes porteuses de lésions cancéreuses latentes (stage préclinique) peuvent prendre par inadvertance des préparations d'oestrogène et de progestogèrone demeure un sujet d'inquiétude.

(f) **Résumé**

L'incidence du cancer du sein atteint son apogée entre 45 et 49 ans, pour décroître ensuite à un niveau constant chez les plus âgées.[43] C'est en gardant ceci à l'esprit, et en prenant conscience de la longue période de latence du cancer humain, qu'il faut regarder les conclusions tirées de la littérature courante concernant la pilule et le cancer du sein.

Bien que les anovulants diminuent la fréquence de certaines lésions bénignes et peuvent même protéger certaines femmes du cancer, l'apparition d'une lésion palpable au cours d'un traitement aux anovulants doit être considérée comme risque de cancer du sein.

Dès la première prescription d'anovulants, on devrait montrer à toutes les patientes comment faire un auto-examen du sein. Un examen complet des seins fait à ce moment-là par le médecin servira d'exemple pour les futurs examens.

Références

Le col utérin

1. *Boyce, J.G., Lu, T., Nelson, J.H., et Fruchter, R.G.: Oral contraceptives and cervical carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 128:761-766, 1977.*
2. *Swan, S.H. et Brown, W.L.: Oral contraceptive use, sexual activity, and cervical carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 139:52-57, 1981.*
3. *Sterne, E., Forsythe, A.B., Youkeles, L., et Coffelt, C.F.: Steroid contraceptive use and cervical dysplasia: Increased risk of progression. Science 196:1460-1462, 1977.*
4. *Vessey, M.P., McPherson, K., Lawless, M., et Yeates, D.: Neoplasia of the cervix uteri and contraception: A possible adverse effect of the pill. Lancet ii:930-934 (October 22), 1983.*
5. *Meisels, A., Bégin, R., et Schneider, V.: Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological Aspects: Role of age at first coitus and use of oral contraceptives. Cancer 440:3076-3081, 1977.*
6. *Ferenczy, A.: Steroid contraception and cervical and ovarian neoplasia. In: Risks, Benefits and Controversies in Fertility Control. Sciarra, J.J. (ed.), p. 194-205. Harper and Row, 1978.*
7. *Clarke, E.A., Morgan, R.W., et Newman, A.M.: Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: Additional evidence from a case-control study. Am. J. Epidemiol. 115:59-66, 1982.*
8. *Clarke, E.A., Hatcher, J., McKeown-Eyssen, G.E., et Lickrish, G.: Cervical dysplasia: Association with sexual behaviour, smoking, and oral contraceptives? Am. J. Obstet. Gynecol. 151:612-616, 1985.*
9. *Syrjanen, K.J.: Human papillomavirus lesions in association with cervical dysplasias and neoplasias. Obstet. Gynecol. 62:617-624, 1983.*
10. *Crum, C.P., Ikenberg, H., Richart, R.M., et Gissman, L.: Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. N. Engl. J. Med. 310:880-883, 1984.*
11. *Meisels, A., Morin, C., et Casas-Cordero, M.: Human papillomavirus infection of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Pathol. 1:75-94, 1982.*
12. *Comité de travail sur les Programmes de dépistage du cancer du col au Canada. Santé et Bien-être social Canada. Can. Med. Assoc. J. 127:581-589 (octobre 1), 1982.*

L'endomètre

13. *The Centers for Disease Control, Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. J.A.M.A. 249:1600-1604, 1983.*
14. *Weiss, N.S. et Sayvetz, T.A.: Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. N. Engl. J. Med. 302:551-554, 1980.*
15. *Silverberg, S.G. et Makowski, E.L.: Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents. Obstet. Gynecol. 46:503-506, 1975.*

Les ovaires

16. *McGowan, L., Parent, L., Lednar, W., et Norris, H.J.: The woman at risk for developing ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 7:325-344, 1979.*
17. *Casagrande, J.T., Pike, M.C., Ross, R.K., Louie, E.W., Roy, S., et Henderson, B.E.: «Incessant ovulation» and ovarian cancer. Lancet ii:170-173 (July 28), 1979.*
18. *The Centers for Disease Control, Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. J.A.M.A. 249:1596-1599, 1983.*
19. *Cramer, D.W., Hutchison, G.B., Welch, W.R., Scully, R.E., et Knapp, R.C.: Factos affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 307:1047-1051, 1982.*

Le foie

20. *Sturtevant, F.M.: Oral contraceptives and liver tumors. In: Controversies in Contraception. Moghissi, K.S. (ed.), Williams and Wilkens, Baltimore, 1979. Chapter 7.*
21. *Fechner, R.E.: Benign hepatic lesions and orally administered contraceptives: A report of seven cases and a critical analysis of the literature. Human Pathol. 8:255-268, 1977.*
22. *Centers for Disease Control. Increased risk of hepatocellular adenoma in women with long-term use of oral contraception. Morbidity and Mortality Weekly Report 26:293-294, 1977.*
23. *Rooks, J.B., Ory, H.W., Ishak, K.G., Strauss, L.T., Greenspan, J.R., et Tyler, C.W.: The association between oral contraception and hepatocellular adenoma: Preliminary report. In: Risks, Benefits, and Controversies in Fertility Control. Sciarra J.J., et al (ed.), p. 174-183, Harper and Row, 1978.*
24. *Nime, F., Pickren, J.W., Vana, J., Aronoff, B.L., Baker, H.W., et Murphy, G.P.: The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons commission on cancer. Cancer 44:1481-1489, 1979.*
25. *Lough, J., Kinch, R., Spellman, S. et Shaffer, E.: Oral contraceptives, smoking and nodular hyperplasia of the liver. Can. Med. Assoc. J. 118:403-404, 1978.*

26. *Christopherson, W.M., Mays, E.T., et Barrows, G.H.: Liver tumors in young women: A clinical pathologic study of 201 cases in the Louisville Registry. Prog. Surg. Pathol. 2:187-205, 1980.*

27. *Drill, V.A.: An overview of studies on estrogens, oral contraceptives and breast cancer. Prog. Drug Res. 25:159-187, 1981.*

28. *The Centers for Disease Control, Cancer and Steroid Hormone Study. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. J.A.M.A. 249:1591-1595, 1983.*

29. *MacMahon, B., Cole, P., et Brown, J.: Etiology of human breast cancer: A review. J. Natl. Cancer Inst. 50:21-42, 1973.*

30. *Lyle, K.C.: Female breast cancer: Distribution, risk factors, and effect of steroid contraception. Obstet. Gynecol. Surv. 35:413-427, 1980.*

31. *Trapido, E.J.: Age at first birth, parity and breast cancer risk. Cancer 51:946-948, 1983.*

32. *Paffenbarger, R.S., Fasal, E., Simmons, M.E., et Kampert, J.B.: Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. Cancer 39:1887-1891, 1977.*

33. *Pike, M.C., Henderson, B.E., Casagrande, J.T., Rosario, I., et Gray, G.E.: Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. Br. J. Cancer 43:72-76, 1981.*

34. *Pike, M.C., Krailo, M.D., Henderson, B.E., Duke, A., et Roy, S.: Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. Lancet ii:926-929 (October 22), 1983.*

35. *McPherson, K.I., Neil, A., Vessey, M., et Doll, R.: Oral contraceptives and breast cancer (letter to the editor). Lancet ii:1414-1415 (December 17), 1983.*

36. *Edgren, R.A. et Sturtevant, F.M.: Potencies of oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 125:1029-1038, 1976.*

37. *Greenblatt, R.B.: Progestational aspects in clinical practice. Med. Sci. 18:37-49, 1967.*

38. *Swyer, G.I.M.: Potency of progestogens in oral contraceptives — further delay of menses data. Contraception 26:23-27, 1982.*

39. *Love, S.M., Gelman, R.S., et Silen, W.: Fibrocystic «disease» of the breast — a non-disease? N. Engl. J. Med. 307:1010-1014, 1982.*

40. *LiVolsi, V.A., Stadel, B.V., Kelsey, J.L., Holford, T.R., et White, C.: Fibrocystic breast disease in oral contraceptive users: A histopathological evaluation of epithelial atypia. N. Engl. J. Med. 299:381-385, 1978.*

41. *LiVolsi, V.A., Stadel, B.V., Kelsey, J.L., et Holford, T.R.: Fibroadenoma in oral contraceptive users: A histopathologic evaluation of epithelial atypia. Cancer 44:1778-1781, 1979.*

42. *Brinton, L.A., Hoover, R., Szklo, M., et Fraumeni, J.F.: Oral contraceptives and breast cancer. Int. J. Epidemiol. 11:316-322, 1982.*

43. *Black, M.M., Barclay, T.H.C., Pollednak, A., Kwon, C.S., Leis, H.P., et Pilnik, S.: Family history, oral contraceptive usage, and breast cancer. Cancer 51:2147-2151, 1983.*

44. *Rosner, D., Lane, W.W., et Brett, R.P.: Influence of oral contraceptives on the prognosis of breast cancer in young women. Cancer 55:1556-1562, 1985.*

3. CONTRACEPTIFS ORAUX, GROSSESSE ET ANOMALIES FOETALES

Les malformations congénitales attribuables aux hormones sexuelles femelles furent parmi les questions les plus controversées au cours des 20 dernières années. Par souci de mettre de l'ordre dans cette confusion, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a formé un comité scientifique d'experts pour étudier les effets des hormones sexuelles femelles sur le développement foetal et la santé du nouveau-né. Le comité s'est réuni en 1979 et a publié ses recommandations en 1981.[1]

Les hormones sexuelles femelles ont été utilisées pour traiter plusieurs conditions, comme par exemple les avortements répétés ou les menaces d'avortement, le travail prématuré, l'infertilité et la dysménorrhée. Toutefois, on les utilise surtout et largement comme contraceptifs, soit sous forme de pilule ou d'injection-retard.

Les contraceptifs oraux exercent leur action en perturbant le cycle génital normal. Il y a suppression de la maturation folliculaire et de l'évolution cyclique de l'endomètre, ce dernier devenant plus mince et moins glandulaire.

Pour évaluer les risques d'anomalies foetales liées à la pilule, il faut faire une distinction entre une grossesse survenant immédiatement après avoir cessé la pilule, et l'usage d'un contraceptif au cours d'un cycle fertile, ou après la conception, résultant d'un échec du contraceptif.

Grossesse survenant dès la cessation des contraceptifs oraux

Il n'y a pas de preuve d'affaiblissement de la fertilité chez les femmes qui ont déjà pris la pilule. Il peut toutefois y avoir un délai de 3 mois avant le rétablissement de cycles ovulatoires normaux.

Une grossesse survenant immédiatement après la cessation de la pilule pose la question d'un effet résiduel possible qui pourrait entraver la fonction physiologique et aussi influencer la maturation de l'ovocyte ou la qualité de l'endomètre.

Des essais sur les protéines plasmatiques et sur les stéroïdes laissent croire que si la majorité des patientes ont une ovulation dès le premier cycle suivant l'arrêt de la pilule, le peak de lutéine qui produit la rupture du follicule avec libération de l'ovocyte est alors légèrement retardé. Ainsi le premier cycle peut être plus long et atteindre même six semaines. Les calculs conventionnels concernant les dates d'une grossesse en cours à ce moment peuvent être faussés; il semble que les grossesses passées terme soient plus fréquentes chez ces patientes, quoiqu'elles ne présentent pas d'autre signe de post-maturité tel l'excès pondéral du nouveau-né.

Une importante étude prospective conduite par «The U.S. National Institute of Child Health and Human Development»[2] n'a pas montré d'augmentation après le retrait des contraceptifs oraux. Deux études récentes[3,4] ont laissé croire qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané lorsque la conception a lieu moins d'un mois suivant le retrait de la pilule, mais ce risque est insignifiant. Nous n'avons pas de preuves concluantes que ces avortements soient le résultat d'une anomalie chromosomique chez l'embryon. Les études faites par Carr ont démontré une augmentation des gènes triploïdes mortels[5] mais Boue[6] et Lauritsen[7] n'ont pas rapporté d'excès d'anomalies chromosomiques résultant d'un récent usage d'anovulant.

En résumé, une conception survenant immédiatement après l'abandon des anovulants ne semble pas comporter plus de risques en ce qui regarde les malformations congénitales, la mortalité périnatale, la prématurité, un faible poids à la naissance, des changements dans la proportion des sexes ou la morbidité périnatale.

Prise de contraceptifs oraux au cours d'un cycle fertile ou après la conception

La probabilité théorique d'une grossesse au cours d'un traitement aux anovulants est évalué à 1 pour 1000 années-femmes. Cependant, le taux de grossesse observé chez les utilisatrices est d'environ de 1 par 100 années-femmes. Ce qui donne à peu près 20 000 grossesses par année au Canada.

La plupart des rapports concernant les malformations congénitales attribuables à la pilule sont anecdotiques ou résultent d'études mal contrôlées portant sur de petits groupes de patientes, et reposant trop souvent sur le souvenir d'événements antérieurs.

Les malformations congénitales en rapport avec une exposition du foetus aux anovulants comprennent des anomalies chromosomiques, des malformations du coeur et des membres, et diverses autres.

1. Les anomalies chromosomiques

Celles-ci représentent un risque sérieux, mais un risque qu'on pourrait contrôler avec un test diagnostique prénatal valable. Une étude californienne avec cas-témoins, portant sur 814 naissances dues à un échec des anovulants, a révélé une légère augmentation, quoique non significative, de la trisomie-18 chez le groupe traité.[8] Cette étude est de fait la seule où la méthodologie fut considérée comme satisfaisante. La conjoncture d'un risque réel d'anomalies chromosomiques demeure entière jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles.

2. Les malformations du coeur et des membres

Plusieurs rapports d'études contrôlées et d'études de cohortes concernant les malformations congénitales ont pour base une méthodologie fiable: entre autres, celles de Janerich[9] qui s'est penché sur les défectuosités des membres et celles de Rothman et Heinonen,[12] qui ont étudié les malformations cardiaques. Janerich a trouvé une augmentation légère, non significative, de malformation des extrémités. De même, Rothman et Heinonen ont trouvé une légère augmentation, sans importance, des anomalies cardiaques. Le risque de malformation cardiaque se situe à moins de deux fois celui observé dans la population générale, ou à peu près à 1 pour 1000 nouveau-nés exposés. Le Collège royal des omnipraticiens d'Angleterre a fait l'étude prospective la plus importante à ce sujet, et a trouvé un risque de malformation moindre chez les foetus exposés.[13] Il semble de toute évidence ne pas y avoir de consensus actuel concernant ces risques.

Le Comité scientifique de l'OMS s'est penché sur ces résultats et a conclu ce qui suit: (a) une légère augmentation quant au risque d'avortement spontané est possible; (b) la preuve d'un risque accru de malformations congénitales n'est pas claire; et (c) si de tels risques existent, ils sont minimes et concernent éventuellement le coeur et les extrémités.

Recommandations générales à la patiente

1. En discontinuant les anovulants, retarder la grossesse au moins jusqu'à ce qu'un cycle menstruel normal ait lieu spontanément.

2. En cas de grossesse au cours d'un traitement aux anovulants, ou si le foetus y a été exposé pendant le premier trimestre, le risque empirique d'une malformation peut être légèrement accru de 2 ou 3% jusqu'à 4%, avec prédominance au niveau du coeur et des membres.

Références

1. *Les effets des hormones sexuelles femelles sur le développement foetal et la santé de l'enfant. OMS, Rapport scientifique, Série 657, 1981.*
2. *Harlap and Davies, The Pill and Births: The Jerusalem Study, Bethesda, Md. Center for Population Research, NICHD, 1978.*
3. *Alberman, E. et al.: The outcome of a pregnancy following the use of oral contraceptives. Int. J. Epidemiol. 9:207-213, 1980.*
4. *Harlap, S. et al: Spontaneous fetal loss in women using different oral contraceptives around the time of conception. Int. J. Epidemiol. 9:49-56, 1980.*

5. *Carr, D.: Chromosome studies in selected spontaneous abortions. 1. Conception after oral contraceptives. Can. Med. Assoc. J. 103:343, 1970.*

6. *Boue, J.G. et al: Outcome of pregnancies following spontaneous abortion with chromosomal abnormalities. Am. J. Obstet. Gynecol. 116:805-812, 1973.*

7. *Lauritsen, J.G.: The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortion. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 54:261-264, 1975.*

8. *Harlap, S. et Elden, J.: Births following oral contraceptive failure. Obstet. Gynecol. 55:447-452, 1980.*

9. *Janerich, D.T. et al: Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects, N. Engl. J. Med. 291:697-700, 1974.*

10. *Janerich, D.T. et al: Congenital heart disease and pre-natal exposure to exogenous sex hormones. Br. Med. J. i:1058-1060, 1977.*

11. *Rothman, K.J. et al: Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am. J. Epidemiol. 109:433-439, 1979.*

12. *Heinonen, O.P. et al: Cardiovascular birth defects and antenatal exposures of children with congenital heart disease. N. Engl. J. Med. 296:67-70, 1977.*

13. *Le Collège royal des omnipraticiens. The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. Br. J. Obstet. Gynecol. 83:608-616, 1976.*

4. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

La galactorrhée

Étant donné certaines preuves à l'effet que les oestrogènes, endogènes ou exogènes, pourraient stimuler la croissance des adénomes hypophysaires producteurs de prolactine, on suppose que la galactorrhée de cause indéterminée devrait être une contre-indication relative aux anovulants.[1,2] D'un autre côté, ces craintes d'un rôle possible de cause à effet de la part des oestrogènes exogènes, spécialement du type anovulant, dans l'apparition de telles tumeurs, n'ont pas été justifiées.

Dans l'attente de données supplémentaires pour clarifier ce sujet, on peut raisonnablement affirmer à ce point-ci qu'il existe de bonnes preuves à l'effet qu'il n'y a pas de relations étiologiques entre les anovulants et les prolactinomes hypophysaires.[3,4] Toutefois, l'aménorrhée qui est un symptôme habituel de cette affection, se trouve masquée par le saignement de retrait produit par les anovulants. Le Comité est d'avis que l'apparition d'une galactorrhée au cours d'un traitement aux anovulants mérite une investigation.

L'aménorrhée pendant l'emploi d'anovulants

Physiologiquement parlant, les anovulants en association produisent généralement un effet progétatif extrême sur l'endomètre. D'habitude ceci se traduit tout simplement par une diminution du sang menstruel. Chez un petit nombre de patientes, cependant, la suppression endométriale est telle que le saignement de retrait ne se produit pas. Dans ce cas la possibilité de grossesse doit être écartée dès que possible. Ceci est facile à faire avec un test hormonal de grossesse fait sur l'urine du matin.

Il est évidemment important de reprendre le traitement contraceptif dès que la grossesse est éliminée.

Ce type bénin d'aménorrhée n'a aucun rapport avec celle accompagnée de stérilité survenant après un traitement aux anovulants. La grossesse étant éliminée, il n'y a plus de danger dans ces circonstances, en autant que la malade continue le traitement tel que prescrit.

Par ailleurs si la patiente est émotionnellement perturbée par une aménorrhée prolongée, il est peut-être indiqué d'opter pour un autre anovulant à plus haute teneur en oestrogène.[8]

Aménorrhée consécutive aux anovulants

On a observé un taux de 1% ou moins d'aménorrhée de plus de 3 mois résultant de la pilule. En fait ce taux semble absolument semblable à celui observé normalement chez les non-utilisatrices.[9]

Les patientes présentant une histoire de troubles menstruels ou de variations pondérales marquées sont beaucoup plus sujettes à l'aménorrhée d'après traitement. La plupart des articles médicaux sont d'accord à l'effet que l'aménorrhée spontanée et celle consécutive aux anovulants sont de même origine et qu'une investigation complète s'impose si cette aménorrhée dure plus que six mois.[10] L'apparition possible d'une aménorrhée après cessation des anovulants ne semble pas reliée à la durée de leur usage. On convient dès lors qu'une histoire de troubles menstruels ne doit pas être une contre-indication à la pilule, sauf chez les toutes jeunes femmes dont le cycle menstruel n'a pas encore été stabilisé depuis leur puberté. En fait, dans certains cas, comme par exemple les cas d'ovaires polykystiques, les anovulants peuvent s'avérer la meilleure forme de thérapie pour prévenir le développement de l'hirsutisme, diminuer les méno-métrorragies, et prévenir l'apparition précoce d'un cancer de l'endomètre. Il est dommage que tant de femmes cultivent un sentiment de culpabilité prononcé face à une stérilité éventuelle lorsque survient une aménorrhée. On devrait tout tenter pour dissiper ce sentiment en les assurant qu'avec un traitement adéquat leur pronostic n'est pas différent de celui des cas où elles n'auraient jamais pris la pilule.

Une aménorrhée et une galactorrhée peuvent se produire après cessation des anovulants. Ceci commande une investigation complète pour en identifier la cause avant d'établir un traitement.

La fonction thyroïdienne

Bien que les anovulants puissent altérer certaines épreuves fonctionnelles de la thyroïde, on ne croit pas que ceci puisse provoquer des perturbations cliniques significatives de la fonction thyroïdienne chez les utilisatrices. Il est cependant très important que le clinicien connaisse les effets de la pilule sur les tests de laboratoire lorsqu'il a à évaluer des patientes sous traitement (Voir Tableau 10).

Ce pourquoi les anovulants ne causent ni hyper- ni hypothyroïdie, est vraisemblablement dû au fait que les oestrogènes augmentent le taux de la fraction protéinique mais non celui de la thyroxine libre (hormonalement active). Il en résulte aussi un effet inversé constaté dans les épreuves du T_3 qui demeurent inchangées ou montrent une légère élévation.[6]

Tableau 10
Effets des anovulants sur les épreuves fonctionnelles de la thyroïde[5]

	sans anovulant (n 19)	avec anovulant (n 17)
T_4 total (µg/dL)	8,7 ± 0,5	11,9 ± 3,3
Index du T_4 libre	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,7
T_4 libre (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3
Épreuves du T_3 (%)	28,9 ± 1,6	25,3 ± 1,7

La fonction surrénalienne

Depuis l'apparition des premiers anovulants, avec leur haute teneur originale, leur impact sur la fonction surrénalienne a suscité de l'intérêt. Mais le «mot de la fin» est peut-être le fait qu'aucun rapport clinique d'insuffisance corticosurrénalienne significative n'a été publié ces dernières années.

Amin et al' ont démontré que 50 ug d'éthinyloestradiol avec 1 mg de noréthindrone provoquent une augmentation du cortisol sérique après 3 mois sans changements ultérieurs à 6 ou 9 mois. D'un autre côté, le cortisol urinaire demeure inchangé tandis que les 17-cétostéroïdes et les 17-stéroïdes cétogènes, diminuent après 3 mois sans autre altération jusqu'à 9 mois. Aucun changement dans ces paramètres n'a été observé avec un anovulant contenant la même dose et le même type de progestogène mais seulement 20 ug d'éthinyloestradiol. Ces données laissent supposer que les modifications observées étaient vraisemblablement dues au contenu oestrogénique.

L'impact majeur des anovulants en association est dû tout probablement à une augmentation de la fraction de cortisol liée aux protéines, laquelle est hormonalement inactive. Par ailleurs la diminution des 17-cétostéroïdes urinaires est due en partie à la diminution importante des androgènes d'origine ovarienne.

Nous sommes d'opinion que les anovulants actuellement sur le marché ne posent aucun risque important résultant d'une modification de la fonction surrénalienne.

Références

1. *Rigg, L.A., Lein, A., et Yen, S.S.C.: Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am. J. Obstet. Gynecol. 129:454-456, 1977.*
2. *Yen, S.S.C., Ehara, Y., et Siler, T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J. Clin. Invest. 53:652, 1974.*
3. *Maheux, R., Jenicek, M., Cléroux, R., Beauregard, H., DeMuylder, X., Gratton, N.M., et Van Campenhout, J.: Oral contraceptives and prolactinomas: a case control study. Am. J. Obstet. Gynecol. 143:134, 1982.*
4. *Pituitary Adenoma Study Group. Pituitary adenomas and oral contraceptives: a multicentre case-control study. Fertil. Steril. 39:753, 1983.*
5. *Swanson, M.M., Custer, T.R., et Suey, C.M.: Free thyroxine and free thyroxine index in women taking oral contraceptives. Clin. Nucl. Med. 6:168-171, 1981.*
6. *Souma, J.A., Green, P.J., Coppage, A.T., Donner, R.S., et Hogg, A.L.: Changes in thyroid function in pregnancy and with oral contraceptive use. South. Med. J. 74:684-687, 1981.*
7. *Amin, E., El Sayed, M.M., El Gamel, B.A., et Nayel, S.A.: Comparative study of the effect of oral contraceptives containing 50 ug estrogen and those containing 20 ug of estrogen on adrenal cortical function. Am. J. Obstet. Gynecol. 137:831-833, 1980.*
8. *Katz, M.: The pill and amenorrhea, S. Afr. Med. J. 54:465, 1978.*
9. *Berger, G.S., Taylor, R.N. Jr., et Treloar, A.E.: The risk of post-pill amenorrhea. In: The Safety of Fertility Control. Keith, L.G., Kent, D.R., Berger, G.S., and Brittain, J.R. (eds.). Springer Publishing Co., New York, 1980, p. 88-94.*
10. *Dickey, R.P., et Berger, G.S.: Diagnosis and treatment of post-pill amenorrhea. In: The Safety of Fertility Control. Keith, L.G., Kent, D.R., Berger, G.S., and Brittain, J.R. (eds.). Springer Publishing Co., New York, 1980, p. 95-103.*

5. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LES INFECTIONS

L'augmentation des maladies transmises sexuellement (MTS) au cours des deux dernières décennies fut imputée à l'usage grandissant des contraceptifs oraux. Cependant une relation nette de cause à effet n'a pas été établie. On examine dans cette section les relations existantes entre la pilule et les infections les plus courantes.

Les infections gonococciques

Les infections gonococciques peuvent se confiner au col utérin, à l'urètre ou à la surface d'autres muqueuses comme celle du rectum ou de l'oropharynx. Le gonocoque peut demeurer insoupçonné pendant longtemps chez des malades asymptômatiques.

Les infections cervicales peuvent se propager, spécialement pendant ou après la menstruation, pour causer une salpingite, une péritonite ou un abcès. La majorité des atteintes péritonéales sont d'origine gonococcique bien que d'autres organismes peuvent être en cause. La rupture d'un abcès avec péritonite consécutive peut mettre la vie en danger; cependant, une revue récente[1] portant sur 23 000 utilisatrices de contraceptifs oraux n'a pu révéler aucune mortalité par infection pouvant être associée à l'usage de ces produits.

Des rapports publiés ont révélé une incidence moindre de pelvipéritonite aiguë chez les utilisatrices de la pilule par comparaison aux autres[2,3] dans une étude, le risque relatif de telles infections se situe entre 0,3 et 0,9.[1] Ce taux fut de 0,5 dans une importante étude contrôlée multicentre où l'on avait fait usage de la pilule au cours des 3 mois précédant l'étude.[3]

L'influence des contraceptifs oraux sur les lésions locales du col n'a pas été élucidée.[4] On a prétendu que la diminution des salpingites pouvait être attribuée à un effet protecteur de la pilule grâce à laquelle une condensation de glucoprotéines au niveau du mucus cervical ou un écoulement menstruel réduit créeraient des conditions défavorables à la dissémination infectieuse dans les voies supérieures.[6,7] On a rapporté une diminution des admisssions hospitalières pour les cas de pelvipéritonite chez les utilisatrices de la pilule par rapport aux autres. (Figure 3)

La moniliase

Les utilisatrices de la pilule sont davantage exposées à la moniliase vaginale. Cette infection peut être difficile à traiter si l'on continue les contraceptifs oraux. Dans certaines occasions l'on doit cesser la pilule et choisir une autre méthode contraceptive pour pouvoir traiter efficacement cette infection. On peut recommencer les contraceptifs oraux après le traitement, mais occasionnellement on doit les cesser définitivement.

La trichomonase génitale

La trichomonase vaginale est une infection courante. La pilule semble avoir peu d'effet sur son apparition. Toutefois, on suppose que la pilule peut en diminuer quelque peu le risque.

L'haemophilus vaginalis (Gardnerellose)

L'infectiosité de l'haemophilus vaginalis ne semble pas être influencé par les anovulants.

Les infections au chlamydia

Le chlamydia trachomatis, comme cause de cervicite, de salpingite, d'uréthrite non gonococcique, d'infection oculaire néo-natale et de pneumonie néo-natale a été étudié de plus en plus ces dernières années. Nous n'avons pas de preuves à l'effet que les anovulants augmentent la fréquence de la cervicite au chlamydia.[5]

Le «Col de la Pilule»

Avec les anovulants, le col s'hypertrophie et l'endocol devient ectopique exposant ainsi son épithélium cylindrique. Le mucus cervical devient plus gluant et visqueux. Cette apparence turgescente du col ne requiert aucun traitement et disparaît après cessation des anovulants.

Les infections des voies urinaires

Takahashi et Lorchaud, en 1975, ont étudié la présence de bactériurie asymptomatique chez 12 076 femmes non gravides.[8] Les résultats en ont révélé une incidence de 1,6% chez les non-utilisatrices de la pilule, de 1,8% chez celles qui avaient déjà pris la pilule, et de 2,4% chez celles qui la prenaient couramment. Ils en ont conclu qu'il y avait une augmentation statistiquement significative de la bactériurie asymptomatique chez les utilisatrices. Ils ont démontré aussi que l'Escherichia coli était l'agent infectieux le plus courant.

D'un autre côté nous avons des témoignages discordants concernant les infections des voies urinaires. Le Collège royal des praticiens généraux[9] a trouvé des taux plus élevés, contrairement à l'étude de Walnut Creek.[10]

On recommande une analyse d'urine au début d'un traitement aux contraceptif et à chaque année par la suite. En présence de bactériurie, un échantillon d'urine doit être pris au milieu de la miction pour culture et traitement approprié.

Les maladies tropicales

Étant donné l'entrée au Canada d'immigrants de plusieurs pays tropicaux, l'interdépendance entre les contraceptifs oraux et les maladies tropicales doit être prise en considération. Au nombre des nombreuses maladies tropicales, la schistosomiase (bilharziose), et en Asie, l'opisthorchiase sont très fréquentes. Les résultats des tests hépatiques demeurent les mêmes chez les utilisatrices de la pilule, atteintes ou non d'une maladie tropicale. Les malades souffrant d'une maladie tropicale ne devraient pas en général discontinuer leurs contraceptifs oraux, même en cours de traitement, mais devraient être examinées fréquemment.

Les caries dentaires et les gingivites

Cebi[12] n'a pas trouvé de relations entre les caries dentaires et l'usage de la pilule, mais les gingivites ont montré une augmentation.[13] Il faudra des études supplémentaires avant que les effets à long terme puissent être établis.

Références

1. *Senanayake, P. et Kramer D.G.: Contraception and the eitiology of pelvic inflammatory disease. New perspectives. Am. J. Obstet. Gynecol. 138:852-860, 1980.*
2. *Rydén, G., Fahraeus, L., Molin, L., et Ahman, K.: Do contraceptives influence the incidence of acute pelvic inflammatory disease in women with gonorrhoea? Contraception 20:149-157, 1979.*
3. *Rubin, G.L., Ory, H.W., et Layde, P.M.: Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 144:630, 1982.*
4. *Charles, D.: Infections in obstetrics and gynecology. Major Problems in Obstetrics and Gynecology. Saunders, 1980.*
5. *Kinghorn, G.R. et Waugh, M.A.: Oral contraceptive use and prevalence of infection with Chlamydia trachomatis in women. Br. J. Vener. Dis. 57:187-190, 1981.*
6. *Eschenbach, D.A., Harnishy, J.P., et Holmes, K.K.: Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: Role of contraception and other risk factors. Am. J. Obstet. Gynecol. 128:838, 1977.*
7. *Chrétien, F.C. et Cohen, J.: The effects of classical or low dose oral contraceptives on cervical mucus framework. In: The Uterine Cervix in Reproduction (workshop conference, Rottach-Egern, 1977). Insler, V. et Bettendorf G. (eds.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977.*
8. *Takahashi, M. et Loveland, D.B.: Bacteriuria and oral contraceptives: Routine health examinations of 12 076 middle class women. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives, Vol. 2, Additional Findings in Oral Contraceptive Users and Non-users. Ramcharan S. (ed.). National Institute of Health (NIH), U.S. Department of Health and Human Services, 1976, DHSS Publ. No. (NIH) 776-563, p. 95-103.*
9. *Étude du Collège royal des omnipraticiens. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraception. Lancet i:624 (March 19), 1977.*
10. *Ramcharan, S., Pellegrin, F.A., Roy, R., et Hsu, J.P.: Diseases of the urinary system: diseases of the genital organs. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study, A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives, Vol. 3, An Interim Report. A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and non-users of oral contraceptives. Bethesda, Md. Center for Population Research, 1981, p. 155-172.*
11. *Cebi, S. et Stephen, K.W.: Carie prevalence and oral contraception. Community Dent. Oral Epidemiol. 7:183-184, (June), 1979.*
12. *Kalkwarf, D.L.: Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. J. Periodontol. 49:560-563, (November), 1978.*

6. LES ANOVULANTS ET LEURS EFFETS SUR LA VISION

La documentation médicale fait état de nombreuses études portant sur les réactions adverses oculaires résultant de l'utilisation des contraceptifs oraux.[1,2] Les troubles les plus souvent rencontrés sont l'intolérance aux lentilles cornéennes due à un malaise subjectif et une modification de l'acuité visuelle, une augmentation de l'incidence de la migraine ophtalmique, et parfois des occlusions vasculaires de la rétine.

Les patientes se plaignant d'une intolérance aux lentilles cornéennes devraient cesser de les utiliser et subir un examen ophtalmologique complet. Les patientes souffrant de migraines et utilisant des contraceptifs oraux, et qui souffrent de symptômes oculaires de plus en plus fréquents et de plus en plus graves, devraient également subir un examen ophtalmologique dans le but de rechercher les modifications neurologiques ou vasculaires de la rétine. Les modifications soudaines de l'acuité visuelle ou du champ de vision parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux devraient être évaluées afin de rechercher une occlusion possible de la veine ou de l'artère rétinienne centrale, ou de ses rameaux; ces cas commandant une consultation pour transfert et traitement adéquat.

Références

1. *Collège royal des omnipraticiens. Oral Contraceptives and Health. Pitman, London, 1974.*
2. *Radnöt, M., et Follmann, P.: Ocular side effects of oral contraceptives. Ann. Clin. Res. 5:1978-204, 1973.*

7. LA MIGRAINE ET LES CONTRACEPTIFS ORAUX

Dans l'enfance, la migraine atteint les filles et les garçons de façon égale, alors qu'à l'âge adulte les femmes en sont atteintes trois fois plus souvent. Les manifestations migraineuses fluctuent avec le cycle menstruel, s'accentuant au moment de la menstruation. Pendant la grossesse, au contraire, elles s'atténuent. La céphalée est un phénomène dont se plaignent souvent les utilisatrices d'anovulants, et elle peut être assez sévère pour justifier la cessation du traitement.[1] Des études portant sur des patientes souffrant couramment de migraine, ont démontré que les accès augmentent en fréquence et en gravité en présence

des contraceptifs oraux.[2] Le mécanisme responsable de cette exacerbation par les anovulants n'est pas connu, mais on sait qu'elle cesse avec l'arrêt de la médication. Étant donné que cette exacerbation ne survient pas chez toutes les malades, on peut prescrire la pilule à celles qui ont déjà souffert de migraine dans le passé. Dans ce cas on doit noter attentivement toute aggravation des symptômes. Le cas échéant, on doit cesser le traitement. Des cas isolés ont été rapportés où on a associé l'emploi des anovulants et avec une aggravation de la migraine et avec l'apparition d'une déficience rétinienne et cérébrale.

Références

1. *Larson-Cohn, U et Landberg, P.O.: Headache and treatment with oral contraceptives. Acta Neurol. Scand. 46:267-278, 1970.*
2. *Goldzieher, J.W., Moses, L.E., Averkin, E., Scheel, C., et Taber, B.Z.: A placebo control double blind crossover investigation of side effects attributed to oral contraceptives. Fertil. Steril. 22:609-623, 1971.*

8. LA DÉPRESSION NERVEUSE ET LES ANOVULANTS

Étant donné le manque d'objectivité et la multiplicité des variables, il est difficile d'évaluer les troubles psychiatriques attribués aux contraceptifs oraux.

Dans une excellente revue, Slap[2] a résumé les rapports de 12 études importantes faites entre 1967 et 1978. Voici ses conclusions: le problème majeur des études cliniques provient d'une mauvaise sélection des sujets, d'une médiocre évaluation de l'état psychique préalable et d'une définition ou évaluation imprécises de la dépression elle-même. Neuf de ces principales études sur l'association anovulants-dépression nerveuse ont fait état de cette complication chez 16 à 56% des utilisatrices. Trois d'entre elles, incidemment parmi les plus récentes, n'ont pas établi de lien entre les anovulants et la dépression nerveuse. Les deux études qui ont rapporté le plus grand nombre de dépressions consistaient en études de cas sans groupe placébo ni groupe témoin.

L'expérience randomisée à double-insu de Cullberg[3] et l'étude par extrapolation sur cohortes menée par le Collège royal des omnipraticiens[4] montrent une augmentation de la dépression nerveuse de l'ordre de 10 à 15% chez les utilisatrices d'anovulants par rapport aux autres.

L'étude de Chang, et al[1] signale que la dépression nerveuse attribuée aux anovulants ne s'accompagne pas de certains symptômes classiques de dépression comme la culpabilité, le mépris de soi, le désespoir et la mélancolie. Les troubles émotionnels, étiquetés comme dépression, se caractérisent plutôt par du dépit. Ce mécontentement s'exprime sous forme d'irritation et de frustration; au niveau physique par des manifestations telles que pertes sanguines, gain de poids et céphalée; et au niveau des émotions, sous forme d'ennui d'avoir à prendre un médicament chaque jour et de crainte face aux dangers possibles de la pilule.

On ne s'entend pas encore clairement à savoir lequel des ingrédients de la pilule serait responsable de la dépression nerveuse.

À forte dose, la progestérone a un effet sédatif. Southgate et al[5] ont démontré que l'action de la monoamine-oxydase (MAO) endométriale est multipliée par 10 pendant la phase sécrétoire terminale du cycle menstruel. L'efficacité des inhibiteurs de la monoamine-oxydase comme anti-dépressants a du coup incriminé la MAO, et par conséquent, on a pensé que la dépression était associée à un excès de progestogène.

Selon d'autres auteurs, le progestogène aurait peu de rôle à jouer dans la dépression nerveuse.

Les oestrogènes par ailleurs peuvent affecter la formation centrale de la sérotonine et des catécholamines dans le système nerveux central selon plusieurs mécanismes, et peuvent dès lors jouer un rôle dans le développement des manifestations dépressives.[6]

On croit que les oestrogènes peuvent causer une déficience fonctionnelle de la vitamine B_6, ce qui entraîne une déficience du 5-phosphate de pyridoxal, une enzyme essentielle au cours de la biosynthèse du tryptophan en sérotonine.[7] Ceci empêche la production de sérotonine et prédispose à la dépression nerveuse.

Que l'on incrimine les oestrogènes ou les progestatifs, un fait demeure, on parle de moins en moins de dépression nerveuse aujourd'hui. Cette situation résulterait de la réduction progressive du taux des stéroïdes dans tous les anovulants actuellement sur le marché.

Dans l'étude sur les contraceptifs du Collège royal des omnipraticiens, le risque proportionnel de dépression nerveuse chez les femmes qui prennent des anovulants contenant 30 ou 35 ug d'oestrogène, par comparaison avec celles qui n'en prennent pas, fut évalué à 1,00. Les taux correspondants pour les produits à 50 ug, 75 ou 80 ug, et 100 ou 150 ug d'oestrogène furent respectivement de l'ordre de 1,31, 1,74 et 1,80. Dans cette étude, l'influence possible des progestogènes contenus dans les différents anovulants n'a pu être proprement évaluée, ni éliminée.

Étant donné que la dépression, les changement d'humeur ou le dépit sont des manifestations assez courantes, on peut s'attendre à les voir apparaître indépendamment de la pilule chez certaines femmes éventuellement prédisposées à la déprime, à la fatigue et à l'irritabilité menstruelle.

La plupart des malades qui présentent une psychose franche ou tentent de se suicider ont des antécédents bien établis de troubles psychiatriques. En premier lieu, elles n'auraient pas dû prendre d'anovulants.

On devrait insister pour en déconseiller l'usage chez les femmes qui semblent émotionnellement instables, ont déjà présenté des épisodes dépressives avec traitement psychia-

trique, ou appréhendent les effets secondaires possibles de la pilule. En général, s'il prend la peine de questionner sa patiente sur tous ces aspects, le médecin sera sur ses gardes et considérera que les anovulants ne lui conviennent pas.

Références

1. *Chang, A.M.Z., Chick, P., et Milburn, S.: Mood Changes as reported by women taking the oral contraceptive pill. Aust. N.Z., J. Obstet. Gynecol. 22:78, 1982.*
2. *Slap, G.B.: Oral contraceptives and depression. J. Adolescent Health Care 2:53-64, 1981.*
3. *Cullberg, J.: Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen-estrogen combinations. Acta Psychiatr. Scand. (suppl.) 236, 1972.*
4. *Le Collège royal des omnipraticiens. Oral Contraceptives and Health. London, Pitman, 1974.*
5. *Southgate, J., Grant, E.C., Pollard, W., et al: Cyclincal variations in endometrial monoamine oxidase: Correlation of histochemical and quantitative biochemical assays. Biochem. Pharmacol. 17:721-726, 1968.*
6. *Oppenheim, G.: Estrogen in the treatment of depression: neuropharmacological mechanisms. Biological Psychiatry 18:(6), 1983.*
7. *Moller, S.E.: Effect of oral contraceptives on tryptophan and tyrosine availability: evidence for a possible contribution to mental depression. Neuropsychobiology 7:192-200, 1981.*
8. *Kay, C.R.: Étude sur les contraceptifs oraux, Collège royal des omnipraticiens: «Some recent observations», Clin. Obstet. Gynecol. 11:759-786 (December) 1984.*

9. LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET LES ALTÉRATIONS DU MÉTABOLISME ET DES EXAMENS DE LABORATOIRE.

Métabolisme des hydrocarbures

Le glucose est une source d'énergie chez l'individu normal en santé. Les changements dans les taux de glucose et d'insuline ont été mis en cause dans l'athérosclérose et le diabète et sont accompagnés d'une augmentation des maladies cardiaques coronariennes et des troubles vasculaires chez les femmes d'âge fertile. Des modifications dans le métabolisme des hydrocarbures, alliées à des altérations de l'insulinémie et de l'hormone de croissance, ont été rapportées dans plusieurs études faites chez les utilisatrices de contraceptifs. La portée de ces changements est difficile à interpréter vu les différences de formulation, de doses et de groupes démographiques.

On sait que les stéroïdes ovariens modifient le métabolisme des hydrocarbures. Chez les animaux, les oestrogènes ont un effet sur le métabolisme des hydrocarbures, mais à un degré apparemment dépendant du type d'oestrogène, du régime posologique et du bilan des hydrocarbures de l'animal sous traitement. Selon les données chez l'homme, les oestrogènes n'ont pas un effet constant sur la glucotolérance et sur la sécrétion de l'insuline. La glycémie à jeun peut chuter, la glucogénèse peut être altérée, le glucogène hépatique peut s'élever et la glucogénolyse diminuer. La progestogérone et les progestogènes augmentent la sécrétion de l'insuline et stimulent la réponse pancréatique.

Comme le suggèrent les études animales, les irrégularités dans les essais humains peuvent s'expliquer par les différences dans la nature chimique des contraceptifs oraux, la dose proportionelle des ingrédients, la sensibilité individuelle à l'action métabolique des stéroïdes et à l'équilibre des hydrocarbures chez le sujet. En 1963, Waine et ses collègues[1] ont rapporté que les contraceptifs oraux diminuaient la tolérance au glucose. Divers auteurs ont observé jusqu'à 25% d'augmentation de la glycémie à jeun et une diminution de la gluco-tolérance chez 18 à 77% des sujets traités. Les modifications dans la tolérance au glucose étaient plus prononcées dans les épreuves per os que dans les tests intraveineux.

Des chercheurs ont mesuré les taux d'insuline par rapport à la gluco-tolérance chez les sujets traités aux contraceptifs. Il y a accord sur le fait que les taux d'insuline sont en réalité élevés chez ces sujets. Chez les patientes qui prennent la pilule, l'insulinémie à jeun est plus élevée et l'augmentation observée après ingestion de glucose est plus importante et plus soutenue même après le test oral à la sulfonylurée.[2] Ainsi il semble que les modifications du métabolisme des hydrocarbures consistent en une augmentation initiale de la glycémie et de l'insulinémie, suivie d'une chute de la glycémie accompagnée d'une persistance ou d'un accroissement de l'insulinémie. Ce dernier phénomène peut être dû à un état d'insulino-résistance. Pour expliquer cette résistance de l'insuline, on a évoqué les mécanismes suivants: 1. une diminution d'attraction de la part des récepteurs de l'insuline; 2. une diminution du nombre des récepteurs; 3. des modifications importantes dans le métabolisme intracellulaire de l'insuline; 4. une diversion des précurseurs gluconéogéniques à partir du foie.

Les contraceptifs oraux en association sont donc spécifiquement responsables d'une insulino-résistance accrue, d'une altération de la tolérance au glucose, d'une augmentation de l'insulinémie et de l'hormone de croissance, et d'une élévation des acides gras non estérifiés. (AGNE)[3]

Les contraceptifs oraux augmentent le taux plasmatique de l'hormone de croissance.[4] Normalement, son niveau décroît, sans exception, lorsque la glycémie augmente. Il semble que les contraceptifs oraux agissent sur l'hypothalamus, provoquant un accroissement des facteurs de libération de l'hormone de croissance qui à leur tour stimulent la sécrétion de l'hormone par l'antéhypophyse. Cette hormone de croissance a initialement un effet antagoniste sur l'utilisation du glucose qui se traduit par une élévation de la glycémie. À son tour cette hyperglycémie stimule la production pancréatique d'insuline. On observe ce cycle dans les 2 ou 3 premiers mois de traitement aux contracep-

tifs. Le pancréas d'un individu normal peut contre-balancer cet accroissement de l'hormone de croissance, et l'hyperinsulinémie qui en résulte stabilise la glycémie à son taux normal, ou à un niveau possiblement inférieur. On observe ce mécanisme compensatoire environ 3 mois après le début du traitement.[5] À long terme, une défaillance des cellules de Languerhans peut se produire chez certains sujets. Parmi les progestogènes connus, c'est le norgestrel qui semble avoir le plus d'effet antagoniste sur l'insuline.[6]

Il est important de noter qu'après le retrait des contraceptifs, les écarts de gluco-tolérance retournent à la normale rapidement et spontanément.[5]

Les diabétiques ou pré-diabétiques et les contraceptifs oraux

Peu d'études ont été faites sur les diabétiques, le diabète de grossesse et les diabétiques non insulino-dépendants. Spellacy[7] a démontré une amélioration de la glucotolérance orale après 6 mois de traitement au norethindrone et 35 ug d'éthinyl-estradiol. Shouby[8] n'a pas trouvé de baisse de la glucotolérance chez les diabétiques non insulino-dépendant prenant du norgestrel. Cependant, on a noté une augmentation importante de l'insulinémie chez ces patientes. Radgerg[9] a trouvé que les contraceptifs pouvaient déranger le traitement diététique du diabète en augmentant la faim et le besoin en hydrocarbures. Il semble donc opportun de songer à une autre méthode contraceptive chez les diabétiques et même chez les pré-diabétiques.

Métabolisme des lipides

Les lipides hydrosolubles circulent dans le sang sous forme de lipoprotéines. Ces lipoprotéines sont un mélange de triglycérides, de cholestérol, de phospholipides et d'un protide. Par centrifugation on peut classifier les lipides en trois composants majeurs: les lipoprotéines à très basse densité (LTBD), les lipoprotéines à basse densité (LBD), et les lipoprotéines à haute densité (LHD). Ces dernières se divisent en LHD_2 et LHD_1.[10] Le cholestérol est lié en majeure partie avec les lipoprotéines à basse densité (LBD) et présente une affiliation avec l'athérosclérose. Quant aux lipoprotéines à haute densité, en particulier le type 2 (LHD_2), leur diminution s'accompagne d'athérosclérose précoce alors que leur augmentation semble être une protection contre celle-ci.

Les composants oestrogéniques et progestogéniques des contraceptifs ont des effets très différents sur les triglycérides et le cholestérol et aussi sur les taux proportionnels des diverses fractions des lippoprotéines.[10-11] Les oestrogènes seuls sont susceptibles de causer une élévation modérée des triglycérides, une légère augmentation du cholestérol (spécialement le cholestérol lié aux lipoprotéines à haute densité), et une diminution simultanée des lipoprotéines à basse densité. Ces effets sembleraient être une protection éventuelle contre l'athérosclérose. D'un autre côté, les progestogènes ont tendance à causer très peu de changements, ou même une diminution des triglycérides et des lipoprotéines à haute densité. En tout et partout ces effets seraient proathérogéniques. Les effets lipidiques des progestogènes dépendent à la fois de la dose et du type de progestogène, et aussi de la quantité d'oestrogène associé.

L'effet net de tout contraceptif oral sur les lipides sériques dépendra du rapport oestrogène-progestogène et des types d'oestrogène et de progestogène employés. Cependant, nous n'avons pas de preuves cliniques à l'effet qu'un anovulant quelconque augmente davantage le risque d'athérosclérose ou de troubles cardio-vasculaires précoces.

Le mécanisme d'apparition de l'athérosclérose est multifactoriel; il dépend d'un ensemble compliqué d'interactions où entrent en jeu l'hérédité, le mode de vie ainsi que les affections concomitantes et leur traitement. Les changements d'habitude dans le mode de vie, comme l'usage du tabac, la consommation d'alcool, le poids et le genre d'exercices peuvent causer des modifications du taux des lipides hors des limites normalement acceptables.[12,13]

De nombreux rapports font état de modifications des lipides associées aux anovulants. v.g.[10,11,14,17] Certains auteurs ont imputé une activité athéromateuse à des anovulants en association contenant tel ou tel progestatif. D'autres se sont livrés à des comparaisons d'activité progestative, ce que le Comité ne considère pas comme scientifiquement valide parce que l'effet d'un progestatif particulier ne peut être comparé directement avec celui d'un autre. De toute façon, la majorité de ces rapports, spécialement ceux qui portent sur les anovulants à faible dose, n'ont pas montré de taux lipidiques dépassant les limites normales acceptées.[15] La signification clinique de ces altérations des lipides sériques, statistiquement significatives, n'a pas été démontrée.

Même si l'on ne peut faire de distinction entre les différentes combinaisons d'anovulants concernant un risque possible plus ou moins grand d'athérosclérose, il reste toujours prudent de recourir à la dose la plus faible de progestatif compatible avec une bonne efficacité et un bon contrôle du cycle menstruel. Il est sage aussi de rechercher attentivement tout écart de lipidémie chez les malades qui présentent une histoire d'hyperlipidémie familiale ou toute autre condition prédisposante. Chez les femmes qui ont un taux excessif de triglycérides ou de lipoprotéines à basse densité (LBD), ou qui développent un tel bilan au cours d'un traitement aux anovulants, on doit songer à une autre forme de contraception.

Métabolisme de l'acide folique

L'insuffisance folique est rare chez la femme qui utilise des contraceptifs oraux, mais les deux genres de comprimés contraceptifs, séquentiels ou associés, ont été incriminés, dans ces cas.

Plusieurs chercheurs ont dressé là-dessus des rapports contradictoires. Ni Spray,[19] ni McLean,[20] ni Castren,[21] ni Pritchard[22] n'ont pu observer d'importante baisse du taux d'acide folique dans le sérum ou une altération du métabolisme de l'acide folique chez les patientes qui utilisaient des contraceptifs oraux. Le genre de contraceptif oral employé et la durée courte ou longue de son utilisation, n'ont pas semblé avoir d'influence significative sur le métabolisme de

l'acide folique. D'autre part, Shojania[23-25] a noté une baisse de l'acide folique dans le sérum et les globules rouges, ainsi qu'une plus grande excrétion de «Figlu». Ces changements ont vite disparu dès la cessation du traitement aux contraceptifs oraux. Streiff[26] a signalé une anémie due à une carence d'acide folique chez certaines utilisatrices de comprimés contraceptifs, phénomène expliqué par une baisse de 50% dans l'absorption d'acide folique polyglutamique. Enfin, Holmes[27] a signalé que les contraceptifs oraux sont une cause peu probable de l'anémie mégaloblastique qu'il avait observée chez certaines patientes; il devraient plutôt en être considérés comme un facteur contributoire chez celles qui font de la malabsorption occulte.

La fonction hépatique

On a fait part de cas d'ictère chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. On estime à 1 sur 10 000 ou moins, les cas d'altération des fonctions de sécrétion et d'excrétion de la bile suffisants pour causer la jaunisse. Sauf quelques exceptions, les cas sont bénins et l'on n'a relevé aucun décès dans les cas sans complications. Ordinairement, l'ictère disparaît quand la patiente cesse de prendre des anovulants. Des antécédents hépatiques tels l'ictère cholostatique de la grossesse,[28,29] la cirrhose biliaire primaire, le prurit récidivant de la grossesse et la porphyrie[30] semblent augmenter les risques d'ictère liés à l'usage des contraceptifs oraux.

Le foie est le siège de la transformation biochimique et de l'inactivation des stéroides. Les comprimés contraceptifs oraux sont composés d'agents stéroides qui affectent la production de protéines du plasma selon le genre de contraceptif oral utilisé et le dosage de ses composés. A forte dose, les oestrogènes ont un effet catabolique; à faible dose leur effet est anabolique. Les progestogènes ne sont pas eux-mêmes anaboliques mais peuvent favoriser l'effet anabolique des oestrogènes. Certains contraceptifs oraux augmentent la concentration de thyroxine, de corticostéroides et de lipides dans le sang en accroissant la production de protéines sans rehausser la forme active des substances de transport.[31]

(a) Anomalies biochimiques et obstructives du foie

L'importance des changements relatifs au BSP chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, reste indéterminée. Chez les femmes normales, il y a variation cyclique de la rétention de BSP; on note une accentuation de cette rétention pendant la phase de lutéinisation.[32] Chez les femmes bien portantes de plus de quarante ans, on a également décelé, à la ménopause, une augmentation de la rétention du BSP.[33]

On ne connaît pas exactement le mécanisme qui provoque un changement de la fonction hépatique chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, mais il semble lié partiellement à une diminution de l'excrétion de bilirubine dans les canalicules, et aussi aux changements hépatocellulaires parenchymateux réversibles. Les expériences faites dans ce contexte sur les animaux semblent indiquer que les stéroïdes du groupe alpha-alcoyle 17-C diminuent en effet l'excrétion de bilirubine conjuguée dans les canalicules. Le degré de diminution noté est au moins en partie relié à la dose de médicament absorbé.[34] Il est moins probable que les progestogènes seuls et selon la dose normalement utilisée dans les contraceptifs oraux, produisent cet effet. Cependant, on peut constater cet effet quand on utilise des progestogènes conjointement avec des oestrogènes.

On a aussi rapporté des augmentations de la transaminase sérique et de la phosphatase alcaline chez les utilisatrices de contraceptifs oraux[35] et l'on croit généralement que ces effets sont dus à une obstruction intracanaliculaire.

Dans la majorité des cas, ces anomalies se sont corrigées lorsque les patientes ont cessé de prendre des anovulants.[36] Parfois la continuation de la médication a été suivie d'un retour progressif à la normale.[30]

(b) Anomalies du parenchyme

Chez les femmes traitées aux contraceptifs oraux on a pu constater, lors de biopsies du foie analysées en microscopie électronique, des modifications dans le réseau endoplasmique et dans les mitochondries.[37] Ces changements étaient moins marqués chez les patientes qui utilisaient des contraceptifs oraux en association que chez celles ayant opté pour les contraceptifs oraux séquentiels, et ils étaient minimes et beaucoup moins fréquents chez les patientes qui ne prenaient que des progestogènes continus à faible dose.[38]

Chez les animaux, la progestérone entraîne une augmentation de poids du foie, la déméthylation du foie, une teneur protéique hépatique microsomique et une excrétion plus accentuée d'acide ascorbique dans l'urine.[39] L'oestrogène et le diéthylstilboestrol y diminuent sensiblement le processus de déméthylation hépatique.[40]

L'ictère que l'on dit se manifester chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux ressemble fort à l'ictère cholostatique de la grossesse: relativement bénin, passager et présentant des changements biochimiques semblables. On admet généralement que les changements cliniques et biochimiques en cause sont rapidement réversibles dans la plupart des cas sans doute en raison de la capacité de réserve généreuse du foie.

Modifications des épreuves de laboratoire courantes

Les anovulants causent des modifications dans certains tests de laboratoire d'usage courant. Il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

(a) Fonction hépatique

BSP	Élévation modérée
SGOT et GGT	Élévation minime
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentée, spécialement dans les conditions favorables ou associées à l'hyperbilirubinémie

(b) Fonction thyroïdienne	
L'iode protéique (PBI)	Augmentée
La thyroxine sérique (T_4)	Augmentée
Épreuves de la triiodotyronine (T_3)	Diminuée
(c) La corticosurrénale	
Cortisol plasmatique	Augmenté
(d) Tests de coagulation	
Facteurs II, VII, IX et X	Augmentés
Facteur VIII	Légèrement élevé
Plaquettes sanguines (Thrombocytémie)	Légèrement augmentées en présence d'agents agglutinants
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
(e) Divers	
Folate sérique	Diminution occasionnelle
Test de la glucotolérance	Anormale

Références

1. *Waine, H., Frieden, E.H., Caplan, H.I., et Cole, T.: Arthritis Rheum. 6:796, 1963.*
2. *Beaconsfield, P., Ginsburg, J., Williams, H.S., et Bernard, A.G.: Effect of oral contraceptives and sulfonylurea on carbohydrate metabolism. Int. J. Gynecol. Obstet. 10:239, 1972.*
3. *Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Spellacy, C.E., Moses, L.E., et Goldzieher, J.W.: Glucose, insulin and growth hormone studies in long term users of oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 106:173, 1970.*
4. *Spellacy, W.N.: The effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. J. Reprod. Med. 5:20, 1970.*
5. *Furman, B.L.: Impairment of glucose tolerance produced by diuretics and other drugs. Pharmacol. Ther. 12:613-649, 1981.*
6. *Wynn, V.: Effect of progesterone and progestins on carbohydrate metabolism. Progesterone and Progestins. Wayne, C., Bardin, Milgrom, and Mauvais-Jarvis, P. (eds.). Raven Press, N.Y., 1983, p. 395-410.*
7. *Spellacy, W.N., Buhi, W.C., et Birk, S.A.: Carbohydrate metabolism prospectively studied in women using a low-estrogen oral contraceptive for six months. Contraception, 20:137, 1979.*
8. *Skouby, S.O., Molsted-Pedersen, L., et Kühl, C.: Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. Obstet. Gynecol. 59:325-328, 1982.*
9. *Rådberg, T., Gustafson, A., Skryten, A., et Karlsson, K.: Oral contraception in diabetic women: diabetes control, serum and high-density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined estrogen-progestogen and non-hormonal contraception. Acta Endocrinol. (Copenh.) 98:246-251, 1981.*
10. *Knopp, R.H., Walden, C.E., Wahl, P.W., et Hoover, J.J.: Effects of oral contraceptives on lipoprotein triglyceride and cholesterol: relationships to estrogen and progestin potency. Am. J. Obstet. Gynecol. 142:725-731, 1982.*
11. *Wynn, V. et Niththyananthan, R.: The effect of progestins in combined oral contraceptives on serum lipids with special reference to high-density lipoproteins. Am. J. Obstet Gynecol. 142:766-772, 1982.*
12. *Lewis, B.: The lipoproteins: predictors, protectors, and pathogens. Br. Med. J. 287:1161-1164, 1983.*
13. *Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. J.A.M.A. 251:351-364, 1984.*
14. *Bradley, D.D., Wingerd, J., Petitti, D.B., Krauss, R.M., et Ramcharan, S.: Serum high-density-lipoprotein cholesterolin women using oral contraceptives, estrogens and progestins. N. Engl. J. Med. 299:17-20, 1978.*
15. *Fotherby, K.: A metabolic assessment of different oral contraceptives. J. Obstet. Gynecol. 3(Suppl. 2):S77-82, 1983.*
16. *Briggs, M.H.: A randomized prospective study of the metabolic effects of four low-estrogen oral contraceptives. J. Reprod. Med. 28:(Suppl.)92-99, 1983.*
17. *Powell, M.G., Hedlin, A.M., Cerskus, I., Kakis, G., Prudham, D., et Rosenrot, P.: Effects of oral contraceptives on lipoprotein lipids: a prospective study. Obstet. Gynecol. 63:764-770, 1984.*
18. *Briggs, M.H.: Assessment of metabolic effects of oral contraceptives. Présenté au symposium, «The New Generation of Oral contraceptives: Their Implications for the Long-Term Health and Safety of Women». Mount Sinai Hospital, Toronto, (October 23), 1984.*
19. *Spray, G.H.: Oral contraceptives and serum folate levels. Lancet ii:110, 1968.*
20. *McLean, F.W., Heine, M.W., Held, B., et Streiff, R.R.: Relationship between the oral contraceptives and folic acid metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 104:745, 1969.*

21. *Castren, C.M. et Rossi, R.R.: Effect of oral contraceptives on serum folic acid content. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 77:548, 1970.*

22. *Pritchard, J.A., Scott, D.E., et Whalley, P.J.: Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. IV. Effects of folic acid supplements, anticonvulsants and oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 109:341, 1971.*

23. *Shojania, A.M., Hornady, G., et Barnes, P.H.: Oral contraceptives and serum folate levels. Lancet i:1376, 1968.*

24. *Shojania, A.M., Hornady, G., et Barnes, P.H.: Oral contraceptives and folate metabolism, Lancet i:886, 1969.*

25. *Shojania, A.M., Hornady, G., et Barnes, P.H.: The effect of oral contraceptives on folate metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 111:782, 1971.*

26. *Streiff, R.R.: Folate deficiency and oral contraceptives. J.A.M.A. 214:105, 1970.*

27. *Holmes, R.P.: Megaloblastic anemia precipitated by the use of oral contraceptives; a case report. N.C. Med. J. 31:27, 1970.*

28. *Adlercruetz, H. et Ikonen, E.: Oral contraceptives and liver damage. Br. Med. J. ii:1133, 1964.*

29. *Katz, R., Velasco, M., et Reyes, H.: Jaundice during treatment with oral contraceptives. Gastroenterology 50:853, 1966.*

30. *Roman, W., et Hecker, R.: The liver toxicity of oral contraceptives. A critical review of the literature. Med. J. Aust. 2:682, 1968.*

31. *Bockner, V. et Roman, W.: The influence of oral contraceptives on binding capacity of serum proteins. Med. J. Aust. 2:1187, 1967.*

32. *Allan, J.S. et Tyler, E.T.: Biochemical findings in long term oral contraceptive usage. I. Liver function studies. Fertil. Steril. 18:112, 1967.*

33. *Burton, J.L., London, N.B., et Wilson, A.T.: Urinary co-proporphyrin excretion and hepatic function in women taking oral contraceptives. Lancet ii:1326, 1967.*

34. *Mueller, M.N. et Kappas, A.: Estrogen pharmacology. I. The influence of estradiol and estriol on hepatic disposal of sulfobromophthalein (BSP) in man. J. Clin. Invest. 43:1905, 1964.*

35. *Eisalo, A., Jarvinen, P.A., et Luukainen, T.: Liver function tests during intake of contraceptive tablets in premenopausal women. Br. Med. J. i:1416, 1965.*

36. *Orellana-Alcade, J.M. et Sominguez, J.P.: Jaundice during methyl testosterone therapy. Am. J. Med. 8:325, 1960.*

37. *Perez, V., Gorosdisch, S., De Martire, J., Nicholson, R., et Dipaola, G.: Oral contraceptives; long-term produces fine structural changes in liver mitochondria. Science 165:805, 1969.*

38. *Martinez-Manautou, J., Aznar-Ramos, R., Bautista-O'Farrill, J., et Gonzales-Angulo, A.: The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. II. Contraceptive therapy. Acta Endocrin. (Kbh) 65:207, 1970.*

39. *Hall, D.G., Fahim, M.S., Fahim, Z., Der, R., et Dement, G.: The effect of progesterone on hepatic metabolism in animals and humans. J. Reprod. Med. 6:116, 1970.*

40. *Fahim, M.S., Hall, D.G., et Jones, T.: Effect of ovarian steroids on hepatic metabolism. II. Estrogens. Am. J. Obstet. Gynecol. 109:558, 1977.*

APPENDICE I

MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DES EFFETS INDÉSIRABLES DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Les méthodes de contraception peuvent être évaluées et comparées de trois façons:

1. Par l'analyse des taux de fertilité, l'analyse des taux de morbidité, et l'analyse de l'incidence de mortalité, auprès de différentes nappes de populations, dans le contexte de l'utilisation de divers contraceptifs.

Ces méthodes sont souvent non concluantes, en raison de plusieurs variables déconcertantes et du manque de données précises sur l'utilisation des contraceptifs.

2. Par études de cohortes dans lesquelles on étudie la fertilité, la morbidité et la mortalité de groupes étendus.

On a eu recours depuis plusieurs décennies à ce genre d'études pour évaluer l'efficacité des techniques de contraception. La méthode traditionnelle pour calculer le taux d'échecs en contraception fut la formule de Pearl:

Le taux de grosesse par 100 années-femmes & G X 1,200/M, formule où

G = le nombre de grossesses, et où
M = le total des mois de vie commune des couples sous observation

L'une des failles de cette formule est qu'elle ne tient pas compte de la modification du risque par rapport à la durée de l'utilisation du contraceptif.[1] Pareille formule suppose, tacitement, que l'expérience vécue par 100 femmes observées pendant un an, peut se comparer à celle de 50 femmes observées durant une période de 2 ans, ou à l'expérience vécue par 200 femmes observées durant 6 mois. En réalité une telle comparaison ne saurait s'établir. Le genre de femme qui abandonne une certaine méthode de contraception après quelques mois, par exemple, connaîtra vraisemblablement un taux d'échec plus fort que celle qui demeure fidèle à la même technique contraceptive plusieurs années durant.

Par contre, des méthodes plus valables d'analyse de ces études de cohorte sont basées sur les techniques de calcul des tables de survie.[2] Ces méthodes peuvent être utilisées de diverses façons, de manière à évaluer les risques d'échecs causés par différentes raisons, soit comme risques simples (bruts) ou risques concurrents (nets).[3]

Les études cliniques sur les anovulants ont montré une bonne concordance entre l'Index de Pearl et le taux cumulatif d'une table de survie à 12 mois. Au début de ces études, l'Index de Pearl apparaissait supérieur par rapport à une table de survie de courte durée.[4]

Le principal désavantage de l'étude des cohortes est le grand nombre de femmes qu'il faut soumettre à l'observation, afin d'en arriver à des estimations précises. Ceci ne constitue pas un obstacle insurmontable pour évaluer l'efficacité des anovulants; mais la chose devient impraticable en raison du nombre de femmes qu'il faudrait soumettre à l'observation, quand il s'agit d'estimer le taux de risque des effets secondaires rares qui peuvent mettre la vie en danger.

3. Par étude de cas-témoins:

Ces études servent souvent de substitut aux études de cohortes, plus précises, quand ces dernières ne sont pas possibles.[5] Au domaine de la contraception, cette méthode, basée sur l'étude de cas-témoins, implique l'observation de malades atteints de l'effet secondaire en cause et la comparaison avec les cas-témoins appropriés. On vérifie auprès de chaque groupe observé, auprès des cas individuels et des personnes faisant l'objet des études de cohortes, la proportion dans laquelle fut utilisé tel contraceptif particulier.

Le taux de risque d'effets secondaires parmi les utilisatrices de méthodes contraceptives par rapport au risque couru parmi les non-utilisatrices, est déterminé par l'équation suivante:

$$R = \frac{\text{(cas: utilisatrices)} \times \text{(groupe-témoin: non-utilisatrices)}}{\text{(cas: non-utilisatrices)} \times \text{(groupe-témoin: utilisatrices)}}$$

À supposer, par exemple, que 200 patientes aient utilisé la méthode contraceptive présumée causer la maladie, et que 150 malades également atteintes ne l'ont pas employée, tandis que 35 personnes du groupe-témoin ont utilisé cette même méthode contraceptive et que 315 s'en sont abstenues. Le taux du risque est alors:

$$R = \frac{200 \times 315}{150 \times 35} = 12$$

L'avantage principal de cette méthode réside dans le fait qu'un nombre relativement restreint de malades et de cas-témoins, peut donner des résultats significatifs. La difficulté majeure avec la méthode des cas-témoins réside dans le choix des «témoins». Il est presque impossible d'être certain d'avoir tenu compte des variables pouvant prêter à confusion dans cette étude, à moins que ces variables n'aient été bien scrutées et que l'on puisse alors faire contre-poids à leur présence.[6,7]

La majorité des études sur l'efficacité comparative et les effets secondaires des contraceptifs sont nécessairement basées sur l'observation de cas où la méthode de contraception a fait l'objet d'un choix conscient opéré par le médecin consulté ou par la femme en cause ou par les deux de concert. Il est rarement possible de faire une expérience auprès de femmes auxquelles on aurait assigné, au hasard, le recours à une méthode de contraception particulière plutôt qu'à une autre ou parmi plusieurs. Devant l'absence de ces assignations données au hasard, il faut toujours être

prudent dans l'interprétation des différences observées, et il faut tenir compte autant que possible, dans l'analyse, des effets des facteurs connus de la sélection.

Comme il est très difficile de distinguer entre ce que l'on appelle «l'échec de la méthode» et «l'échec de la patiente», l'évaluation de l'efficacité doit être basée sur l'incidence totale des grossesses. Le plan des études comparatives doit prévoir un nombre suffisant de patientes pour déceler les différences cliniques importantes en termes d'efficacité ou l'incidence des effets secondaires au niveau habituel de la signification statistique. L'ampleur de l'échantillonnage doit être déterminée d'avance pour toutes les études.

Résumé

La méthode la plus pratique pour évaluer l'efficacité et les effets secondaires d'un contraceptif est une étude de cohorte analysée selon les techniques de calcul des tables de survie. Pour les effets secondaires rares où les études de cohorte sont difficilement applicables, une comparaison entre cas et groupe-témoin constitue une bonne éventualité. Quelle que soit la méthode utilisée, le nombre de femmes observées doit être suffisant pour révéler les différences essentielles avec un coefficient de certitude raisonnable. Surtout si le traitement n'est pas assigné au hasard, il faut, tant au point de vue du plan de recherche que de l'analyse des données, tenir compte des variables autres que la médication qui peuvent fausser les conclusions d'ensemble.

Références

1. *Sheps, M.C.: On the person years concept in epidemiology and demography. Milbank Mem. Fund. Q 44:69, 1966.*
2. *Potter, R.G.: Application of life table technique to measurement of contraceptive effectiveness. Demography 3:297, 1966.*
3. *Tietze, C. et Lewit, S.: Statistical evaluation of contraceptive methods: use-effectiveness and extended use-effectiveness, Demography 5:931, 1968.*
4. *Shelton, J.D. et Tayler, R.N.: The Pearl pregnancy index re-examined: still useful for clinical trials of contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 139:592-596, 1981.*
5. *Seigel, D. et Corfman, P.: Epidemiological problems associated with studies of the safety of oral contraceptives. J.A.M.A. 203:148, 1968.*
6. *Mantel, N. et Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Ntl. Cancer Inst. 22:719, 1959.*
7. *Woolf, B.: On estimating the relation between blood group and disease. Ann. Hum. Genet. 19:251, 1955.*

APPENDICE II

Le rapport intérimaire suivant fut préparé par le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction en mars 1984, en réponse aux rapports médicaux publiés impliquant les contraceptifs oraux dans l'apparition des cancers du sein et du col.

COMMUNIQUÉ CONCERNANT LE CANCER DU SEIN ET LE CANCER DU COL EN RAPPORT AVEC LES CONTRACEPTIFS ORAUX

Le cancer du sein

Dernièrement, deux rapports, parus dans le monde médical, ont évoqué la possibilité d'un risque accru du cancer mammaire chez les jeunes femmes de moins de 45 ans qui ont pris des anovulants pendant plusieurs années avant leur première grossesse à terme,[1] ou avant l'âge de 25 ans révolus.[2]

Le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction s'est intéressé à ces publications. Nous avons étudié ces articles en profondeur, fait une revue de la documentation et reçu des avis d'experts dans ce domaine. Pratiquement aucune étude publiée précédemment n'avait montré de risque accru de cancer mammaire ou de tout autre cancer pouvant être relié à l'usage des anovulants. Notre Comité va continuer de surveiller les études en cours. De toute façon, selon notre évaluation actuelle, le Comité recommande ce qui suit:

1. Il n'y a pas lieu de changer notre attitude actuelle vis-à-vis des prescriptions d'anovulants.
2. Il faut voir à prescrire la quantité hormonale minimale efficace et capable d'un bon contrôle du cycle menstruel. Telle fût la politique du Comité depuis 1970.[3]
3. On devrait conseiller à toute femme ayant fait un usage prolongé de la pilule (spécialement pendant 4 ans ou plus) de pratiquer l'auto-examen des seins de façon régulière et de subir un examen annuel du sein à partir de l'âge de 35 ans.

Dans l'une des publications ci-haut mentionnées,[2] on a relié une certaine incidence accrue du cancer mammaire et d'autres effets secondaires à une prétendue hyperactivité progestogénique de certains anovulants. À l'heure actuelle cependant, il n'y a pas de méthode généralement acceptée pour déterminer l'activité progestative relative des divers contraceptifs oraux; de plus, lorsque l'on compare les effets secondaires de diverses marques, il n'existe pas de preuves statistiques valables à l'effet que des contraceptifs de taux et de types progestatifs différents soient plus nuisibles ou plus avantageux. Les allégations visant à favoriser telle ou telle proportion estrogène-progestogène dans un contraceptif, basées sur l'évaluation d'une telle activité spéciale, ne sont pas considérées comme valables par notre Comité.

La néoplasie cervicale

Une récente publication[4] a évoqué la possibilité d'un risque accru de néoplasie cervicale lié à l'usage et à la durée d'emploi des anovulants. Notre Comité a procédé à une revue de la documentation et demandé l'opinion d'experts sur cette question. Des données de source canadienne, à paraître bientôt,[5] ne supportent pas cette pensée, mais affirment que le danger de néoplasie cervicale croît avec le nombre de partenaires sexuels et avec la précocité de l'âge aux premières relations sexuelles plutôt qu'avec le simple usage des anovulants.

Toute femme sexuellement active devrait subir un prélèvement cervical de Papanicolaou à chaque année jusqu'à l'âge de 35 ans. Les femmes à risque élevé quant au cancer cervical[6] devraient subir ce test de Papanicolaou selon les conseils de leur médecin.

Références

1. *McPherson, K., Neil, A., Vessey, M.P., et Doll, R.: Oral contraceptives and breast cancer (lettre à l'éditeur). Lancet ii:1414-1415 (décembre 17) 1983.*
2. *Pike, M.C., Henderson, B.E., Krailo, M.D., Duke, A., et Roy, S.: Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. Lancet ii:926-930 (October 22), 1983.*
3. *Rx Bulletin. December 1970. Health and Welfare Canada. Bulletin Rx, décembre 1970. Santé et Bien-être social Canada.*
4. *Vessey, M.P., Lawless, M., McPherson, K., et Yeates, D.: Neoplasia of the cervix uteri and contraception — a possible adverse effect of the pill. Lancet ii:930-934 (October 22), 1983.*
5. *Clarke, E.A.: Communication personnelle, 1984.*
6. *Le Comité de travail sur les programmes de dépistage du cancer du col au Canada. Santé et Bien-être social Canada. Journ. Assoc. Med. Can. 127:581-589 (Octobre 1), 1982.*

DIRECTIVES
SUR LE MODE D'EMPLOI DES CONTRACEPTIFS ORAUX À BASE D'OESTROGÈNE ET DE PROGESTOGÈNE

(Doit servir de base à l'industrie pharmaceutique pour toute publicité sur les contraceptifs oraux à la profession médicale)

Rédigé par le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction en collaboration avec la Direction générale de la protection de la santé.

DIRECTIVES SUR LE MODE D'EMPLOI DES CONTRACEPTIFS ORAUX À BASE D'OESTROGÈNE ET DE PROGESTOGÈNE

INDICATIONS

Produits contenant moins que 50 ug d'oestrogène: «Anti-conceptionnel» ou «Prévention de la grossesse».

Produits contenant 50 ug d'oestrogène: indiquer simplement «Prévention de la grossesse dans les cas où une teneur moindre en oestrogène est inacceptable.»

Produits contenant plus que 50 ug d'oestrogène: limiter les indications aux usages thérapeutiques.

CONTRE-INDICATIONS

1. Thrombophlébite, troubles thromboemboliques, ou antécédents s'y rapportant.
2. Troubles cérébro-vasculaires.
3. Infarctus du myocarde.
4. Présence de troubles hépatiques.
5. Histoire d'ictère cholostatique.
6. Cancer du sein connu ou présumé.
7. Néoplasie oestrogéno-dépendante connue ou présumée.
8. Métrorragie de cause inconnue.
9. Toute lésion oculaire provenant d'un trouble vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou complète de la vue ou défaut dans le champ visuel.
10. Grossesse, ou soupçon de grossesse.

MISES EN GARDE

1. **Prédispositions aux troubles coronariens**

Les contraceptifs oraux constituent un risque surajouté de troubles artériels coronariens chez les femmes qui présentent déjà des conditions prédisposantes comme l'usage du tabac, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète ou l'avancement en âge.

Après l'âge de 35 ans, pour fins de contraception, les anovulants devraient être considérés comme mesure exceptionnelle, et seulement après que le rapport risques-bénéfices ait été minutieusement évalué par la patiente et son médecin.

> La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves des anovulants au niveau du coeur et des vaisseaux. Ce danger augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes (15 ou plus par jour), et est plus marqué au dessus de 35 ans. Les femmes qui prennent des anovulants ne devraient pas fumer.

Les composés à base d'oestrogène et de progestogène peuvent accroître les lipoprotéines plasmatiques, et doivent être administrés avec précautions chez les patientes présentant déjà une hyperlipoprotéinémie. On devrait vérifier régulièrement la lipidémie chez ces patientes.

L'association obésité-hypertension-diabète est particulièrement dangereuse en présence de contraceptifs oraux. Face à cette triade, une autre méthode de contraception s'impose.

2. Discontinuer la médication au moindre signe des manifestations suivantes:

   A. Troubles thromboemboliques ou cardio-vasculaires tels que: thrombophlébite, embolie pulmonaire, accident cérébro-vasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.

   On devrait éviter l'emploi des contraceptifs oraux à base d'oestrogène et de progestogène en présence de conditions prédisposant à la stase veineuse ou à la thrombose vasculaire, comme par exemple une immobilisation après un accident ou un alitement prolongé. On devrait penser à d'autres méthodes contraceptives dans ces cas. Quant à l'usage des anovulants face à une opération chirurgicale éventuelle, voir PRECAUTIONS.

   B. Troubles visuels, partiels ou complets.

   C. Oedème de la papille optique, ou lésions vasculaires ophtalmiques.

   D. Céphalée prononcée d'origine inconnue.

3. Des anomalies foetales ont été rapportées avec des anovulants en association pris en début de grossesse. Éliminer la grossesse dès le premier soupçon.
4. L'usage d'anovulants pendant la lactation n'est peut-être pas recommandable. Les composés hormonaux sont excrétés dans le lait maternel et peut en diminuer la quantité et la qualité. Les effets à long terme sur le nourrisson sont inconnus.
5. Les anovulants peuvent provoquer une rétention hydrique. Certaines conditions comme l'épilepsie, l'asthme, les troubles rénaux ou cardiaques méritent une attention spéciale.

PRÉCAUTIONS

1. **Examen physique et suivi**

Avant tout usage d'anovulant, une histoire médicale complète s'impose, ainsi qu'un examen physique général, incluant l'évaluation de la tension artérielle. Les seins, le foie, les extrémités et les organes génitaux

doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être fait chez la patiente sexuellement active, ainsi qu'une analyse d'urine.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'usage. Par la suite, un examen annuel s'impose, et plus fréquemment chez les patientes à risques plus élevés concernant les effets secondaires. À chaque visite annuelle, on doit procéder aux mêmes vérifications ou examens faits lors de la visite initiale.

2. **La fonction hépatique**

Aux patientes qui ont déjà souffert d'ictère, on ne devrait prescrire les anovulants qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance.

En présence d'un antécédent précis d'ictère cholostatique, spécialement au cours d'une grossesse, on devrait prescrire une autre méthode de contraception. L'apparition d'un prurit généralisé ou d'une jaunisse commande la cessation des anovulants jusqu'à ce que le problème soit résolu. Si l'ictère se révèle d'origine cholostatique, on ne doit pas recommencer les anovulants.

Des modifications dans la composition de la bile peuvent survenir chez les utilisatrices de la pilule, et on a rapporté une incidence accrue de cholélithiase. Des nodules hépatiques (adénome, hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, spécialement après un usage prolongé d'anovulants. Bien que rares, ces lésions ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales, et on doit y penser en présence de toute tuméfaction abdominale, de douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie interne.

3. **L'hypertension**

Les patientes présentant une hypertension essentielle bien controlée peuvent prendre des anovulants à condition d'être sous étroite surveillance. Advenant une élévation significative de la pression, chez une patiente jusque là normale, ou chez une hypertendue, au cours d'un traitement aux anovulants, ceux-ci doivent être discontinués.

4. **La migraine et la céphalée**

L'exacerbation d'une migraine, ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle, récurrente et persistente, ou prononcée, commandent la cessation des anovulants suivie d'une investigation étiologique.

5. **Le diabète**

Les diabétiques, ou les patientes avec des antécédents familiaux de diabète, doivent être surveillées attentivement afin de déceler toute modification dans le métabolisme des hydrocarbures. Pour les candidates au diabète, celles que l'on peut surveiller étroitement peuvent prendre des anovulants. Quant aux jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, sans hypertension ou sans autres risques de trouble vasculaire, tel que changement dans le fond-d'oeil, elles doivent aussi être surveillées attentivement.

6. **Les troubles métaboliques et endocriniens**

On recommande une pré-évaluation clinique minutieuse et un suivi régulier dans les cas de maladies du métabolisme ou du système endocrinien, et lorsque le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal.

7. **Troubles oculaires**

Une déviation astigmatique progressive, avec évolution possible vers le kératocône, a été notée chez les femmes myopes recevant des anovulants. Chez celles qui avaient présenté une myopie autour de la puberté, avec stabilisation à l'âge adulte, les anovulants ont augmenté les défauts de réfraction par 2 ou 3 après 6 mois d'usage. Les malades qui ont des antécédents familiaux d'astigmatisme avec myopie, ou de kératocône, peuvent s'attendre à une détérioration rapide de leur trouble oculaire si elles prennent des anovulants.

Les porteuses de verres de contact qui s'aperçoivent d'un changement dans leur vision ou qui tolèrent mal leurs verres devraient subir un examen chez l'ophtalmologiste, et envisager un abandon temporaire ou permanent des verres de contact.

8. **Troubles des tissus conjonctifs**

L'usage d'anovulants a été associé chez certaines femmes à un test cellulaire positif de lupus érythémateux ou à la présence clinique de cette maladie. Dans quelques cas, on a observé une exacerbation d'arthrite rhumatoïde et de synovite.

9. **Les glandes mammaires**

Bien que les anovulants ne semblent pas devoir augmenter les risques de cancer du sein, on doit porter une attention spéciale aux patientes qui en ont une histoire familiale proche avec, dès lors, une tendance à cette maladie. Une surveillance étroite s'impose, car si un cancer du sein apparaît, les produits à base d'oestrogène peuvent en accélérer la progression dans le cas d'une néoplasie hormonodépendante.

On doit user de tout son jugement avant de prescrire des anovulants en présence de maladie fibrokystique du sein.

On devrait montrer aux utilisatrices de la pilule comment faire un auto-examen du sein. Toute découverte de nodule ou de masse quelconque doit être rapportée au médecin.

10. **Métrorragie**

Les hémorragies vaginales intempestives et persistantes exigent un flair diagnostique particulier afin d'exclure toute possibilité de grossesse ou de néoplasie.

Ces derniers étant exclus, on peut régler le problème en augmentant la quantité d'oestrogène.

11. **Les fibromes**

On doit surveiller de près les patientes porteuses de fibromes (leiomyomes). Une augmentation subite de volume, la douleur ou la sensibilité exigent la cessation du médicament.

12. **L'âge**

En général, les dernières années de fertilité chez la femme s'accompagnent graduellement d'un risque accru de complications circulatoires et métaboliques, lesquelles se font sentir surtout à partir de 35 ans. C'est pourquoi une surveillance plus étroite, un usage plus restraint d'anovulants et la mise de côté des cigarettes sont recommandables. Autrement, le choix d'une autre méthode contraceptive devrait être envisagé à cet âge.

Les contraceptifs oraux peuvent masquer le début de la ménopause.

13. **Les troubles émotionnels**

Les patientes qui ont un passé de troubles émotionnels, spécialement de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des anovulants. Dans les cas de rechute sérieuse, on devrait essayer un autre moyen contraceptif, ce qui peut aider à clarifier la relation possible de cause à effet.

14. **Les épreuves de laboratoires**

On ne devrait pas se fier aux résultats des tests de laboratoire faits en dedans de 2 à 4 mois après cessation des anovulants, car cette médication peut modifier les épreuves suivantes et ainsi masquer une pathologie sousjacente:

A. **Épreuves de la fonction hépatique:**

BSP: augmenté. — SGOT: élévations variables. — Phosphatase alcaline et GT gamma: légèrement élevés.

B. **Tests de coagulation**

Une élévation des valeurs normales a été rapportée pour certains paramètres tels que la prothrombine et les Facteurs VII, VIII, IX, et X. Il y a augmentation des thrombocytes. L'antithrombine III est diminuée.

C. **Épreuves de la thyroïde**

La thyroxine liée aux protéines est augmentée comme le démontre l'augmentation du **PBI** et des concentrations de la thyroxine sérique totale et la diminution du T_3 capté sur résine.

D. **Tests de la cortico-surrénale**

Le cortisol plasmatique est augmenté. L'affaiblissement de la réponse cortico-surrénalienne est maintenant attribuée à la production accélérée de métyrapone par les estrogènes.

E. **Modifications des hormones sexuelles**

La gonadotrophine B: le peak ovulatoire est supprimé.
Le pregnandiol est supprimé.
La prolactine sérique peut être élevée.

F. **Autres épreuves**

Il y a augmentation dans:

les phospholipides et les triglycérides
le cryofibrinogène
la céruléoplasmine
la cholinestérase
les haptoglobulines
la transferrine
le plasminogène
les $_2$-macroglobulines
la globuline liée au testostérone
la globuline liée aux oestrogènes
l'angiotensionogène
le taux de sécrétion de l'aldostérone
le magnésium, le cuivre et le zinc sériques
la capacité de liaison du fer

Il y a diminution dans:

l'orosomucoïde
la folate sérique
la cyanocobolamine sérique
la pyridoxine sérique (métabolisme perturbé du tryptophan)
la gluco-tolérance (temporairement)

Changements divers:

Fractions du cholestérol lipoproténique: la signification clinique des modifications rapportées statistiquement significatives reste encore à démontrer.

15. **Les biopsies**

Le pathologiste doit être mis au courant du traitement aux anovulants lorsqu'on lui soumet un prélèvement chirurgical pour examen.

16. **Retour à la fécondité**

Après avoir cessé d'utiliser les contraceptifs oraux, la patiente devrait attendre au moins jusqu'après une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte. Une autre méthode de contraception devrait être utilisée pendant cette période.

17. **L'aménorrhée**

Les patientes ayant une histoire d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent demeurer avec des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques à la suite d'un traitement aux anovulants en association.

L'aménorrhée, spécialement celle accompagnée de sécrétion mammaire qui persiste pendant 6 mois après

cessation des anovulants, mérite une minutieuse investigation de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

18. **Les complications thromboemboliques post-chirurgicales**

Les études rétrospectives ont rapporté un risque accru de complications thromboemboliques chez les utilisatrices d'anovulants. Si possible, ceux-ci doivent être discontinuées et remplacés par une méthode non hormonale au moins un mois avant toute chirurgie majeure élective. Les anovulants ne devraient pas être repris deux semaines au moins après la sortie de l'hôpital.

19. **Les interactions médicamenteuses**

A. L'usage simultané des médicaments suivants peut diminuer l'efficacité des anovulants et accroître les métrorragies intempestives:

l'ampicilline
les analgésiques
les préparations anti-migraineuses
le chloramphénicol
l'isoniazide
la néomycine
la nitrofurantoïne
la pénicilline V
la phénylbutazone
les sulfonamides
la tétracycline

B. L'emploi simultané d'anovulants avec les anticoagulants peut diminuer l'effet de ces derniers.

C. L'efficacité des médicaments suivants peut être altérée avec l'usage simultané des anovulants:

les antihypertenseurs
les hypoglycémiants
les antidépresseurs tricycliques
les vitamines

D. L'emploi simultané des médicaments suivants peut réduire l'efficacité des anovulants par accélération du métabolisme des oestrogènes causée par l'action des enzymes hépatiques:

la carbamazépine
le phénobarbital
la phénotoïne
la primidone
la rifampicine

RÉACTIONS ADVERSES

Les anovulants augmentent le risque des importants effets secondaires suivants:

la thrombophlébite
l'embolie pulmonaire
la thrombose mésentérique
les lésions oculaires neurologiques comme la thrombose rétinienne et la névrite optique
l'infarctus du myocarde
la thrombose cérébrale
l'hémorragie cérébrale
l'hypertension
les tumeurs bénignes du foie
la cholécystite
les anomalies congénitales.

Les effets secondaires suivants ont aussi été rapportés chez les utilisatrices d'anovulants.

Nausées et vomissements: l'effet secondaire le plus fréquent, survenant chez 10% ou moins des patientes au cours du premier cycle. Les autres réactions énumérées ci-après sont en général moins fréquentes, ou seulement occasionnelles:

Troubles gastro-intestinaux (crampes ou ballonement)
Pertes sanguines inter-menstruelles ou «spotting»
Modification du flux menstruel
Dysménorrhée
Aménorrhée pendant et après le traitement
Stérilité temporaire après cessation du traitement
Oedème
Chloasme ou mélasme qui peuvent persister
Manifestations mammaires: sensibilité, augmentation de volume, et sécrétion
Modifications pondérales (en plus ou en moins)
Hyperplasie endocervicale
Diminution possible de la lactation dans le post-partum immédiat
Ictère cholostatique
Migraine
Augmentation de volume des myomes utérins
Irruption allergique
Dépression
Diminution de la glucotolérance
Moniliase vaginale
Impression de syndrome pré-menstruelle
Intolérance aux verres de contact
Modification de la courbe cornéenne (accentuation)
Cataractes
Névrite optique
Thrombose rétinienne
Modification de la libido
Chorée
Modification de l'appétit
Symptômes apparentés à la cystite
Rhinite
Céphalée
Nervosité
Étourdissement
Hirsutisme
Perte de cheveux
Érythème multiforme
Érythème noueux
Éruption hémorragique
Vaginite
Porphyrie
Affaiblissement de la fonction rénale
Maladie de Raynaud
Troubles auditifs
Syndrome d'urémie hémolytique
Pancréatite

NOTICE D'EMBALLAGE À L'INTENTION DES PATIENTES QUI PRENNENT DES CONTRACEPTIFS ORAUX

et

BROCHURE D'INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES À L'INTENTION DES FUTURES UTILISATRICES DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Rédigées par le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction, en collaboration avec la Direction générale de la protection de la santé.

NOTICE D'EMBALLAGE À L'INTENTION DES PATIENTES QUI PRENNENT DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Vous devez savoir qu'une brochure d'informations supplémentaires décrivant les avantages et les dangers des contraceptifs oraux est disponible gratuitement chez votre médecin ou votre pharmacien. Assurez-vous d'en obtenir une copie et lisez-la attentivement.

(Nom du produit) est un contraceptif oral composé de deux hormones sexuelles féminines (nom et dose) dans une proportion définie. Il a été reconnu comme très efficace en matière de contraception lorsqu'il est pris tel que prescrit par votre médecin.

Vous devez savoir que certaines personnes ne peuvent pas prendre ce produit, comme c'est le cas pour tout autre médicament. D'autres, en petit nombre, peuvent avoir des complications graves. Votre médecin est le mieux placé pour décider si certaines conditions constituent un risque dans votre cas.

Qui doit s'abstenir de prendre la «pilule»?

Il y a plusieurs groupes de femmes qui ne devraient pas prendre d'anovulants. La pilule est à déconseiller dans votre cas si vous souffrez ou avez déjà souffert des affections suivantes:

Pertes sanguines anormales de cause inconnue
Caillots, ou embolie, dans les jambes, aux poumons, dans les yeux ou ailleurs
Accident cérébro-vasculaire, crise cardiaque ou douleurs précordiales (angine de poitrine)
Cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux
Tumeur du foie due à la pilule ou à d'autres produits contenant des oestrogènes
Jaunisse ou maladie du foie, si non guérie.

Ne prenez pas la pilule si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

Vous devez savoir que la cigarette augmente le risque de complications graves au niveau du coeur et des vaisseaux si vous prenez des contraceptifs oraux. Ce danger augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes (15 ou plus par jour), et est davantage marqué au dessus de 35 ans. On conseille aux utilisatrices d'anovulants de ne pas fumer.

Conseils à suivre en cours de traitement

Si vous et votre médecin avez choisi (nom du produit) comme moyen contraceptif, vous devez savoir qu'une consultation médicale périodique est nécessaire.

1. Prenez les comprimés selon l'avis de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Il est important de prendre les pilules exactement comme prescrites; autrement vous pouvez devenir enceinte.
2. L'usage des contraceptifs oraux n'est pas à conseiller en général après l'âge de 35 ans. Vous devriez consulter votre médecin à ce sujet.
3. Consultez votre médecin au moins une fois l'an.
4. **Soyez toujours aux aguets des signes de complications graves; appelez immédiatement votre médecin si l'un des symptômes suivants apparaît:**

   Douleur thoracique aiguë, expectoration sanguine, ou oppression soudaine, «manque de souffle» (embolie pulmonaire possible)
   Douleur au mollet (thrombose possible dans la jambe)
   Douleur pré-cordiale en étau ou serrement (possibilité de crise cardiaque)
   Céphalée intense soudaine ou vomissement, étourdissement ou perte de conscience, trouble de la vision ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité dans un bras ou une jambe (possibilité d'embolie cérébrale)
   Perte de vision soudaine, partielle ou complète (possibilité d'embolie oculaire)
   Douleur intense ou tuméfaction à l'abdomen (possibilité d'une tumeur au foie)
   Dépression grave
   Coloration jaune de la peau (jaunisse ou ictère)
   Oedème (inflammation) inhabituel des extrémités
   Nodule au sein (demandez à votre médecin de vous montrer comment examiner vous-même vos seins régulièrement)
5. Ne prenez jamais de contraceptifs oraux au moindre doute d'une grossesse. Ils ne peuvent empêcher un début de grossesse de continuer, et dans ce cas ils peuvent nuire au développement normal du foetus.
6. Si vous désirez devenir enceinte, il se peut que votre médecin vous conseille de cesser la pilule et de retarder cette grossesse jusqu'après au moins une première menstruation normale. Demandez l'avis de votre médecin à ce sujet, et demandez-lui conseil quant à une méthode contraceptive de remplacement dans l'intervalle.
7. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, consultez votre médecin avant de recommencer les anovulants. On sait que les hormones contenues dans la pilule pénètrent dans le lait maternel et peuvent en réduire le débit.
8. Si pour une raison quelconque vous devez subir une intervention chirurgicale, faites savoir à votre chirurgien que vous prenez des anovulants; vous pourrez ainsi

recevoir les conseils appropriés pour cesser la pilule, s'il le faut, un mois avant l'opération, et la remplacer par une autre méthode.

9. S'il vous arrive de consulter un autre médecin, n'oubliez pas de lui dire que vous prenez des contraceptifs oraux.

10. Il est important d'aviser votre médecin de toute autre médication que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre (avec ou sans prescription) en même temps que les contraceptifs oraux.

BROCHURE D'INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES À L'INTENTION DES FUTURES UTILISATRICES DE CONTRACEPTIFS ORAUX

INTRODUCTION

Le but de cette brochure est de vous fournir les renseignements nécessaires à une décision éclairée avant d'opter pour les contraceptifs oraux comme méthode de contraception.

Que vous soyez encore dans l'indécision quant à la méthode contraceptive à choisir, ou que vous ayez déjà décidé d'utiliser les contraceptifs oraux (les anovulants ou «la pilule»), **prenez soin de lire cette brochure attentivement.**

Les anovulants («la pilule») constituent la méthode la plus efficace de prévenir une grossesse (mise à part la stérilisation). Ils peuvent aussi être utilisés pour d'autres traitements. Ils sont commodes et, pour la plupart des femmes, dénués d'effets secondaires sérieux ou désagréables. **Les contraceptifs oraux, comme tout autre médicament efficace et puissant, doivent toujours être pris sous la surveillance constante d'un médecin.**

Il y a toujours certains risques associés à un médicament; les contraceptifs oraux ne font pas exception. Si vous désirez prendre un anovulant, il est important que vous en compreniez les risques. Vous devez donc vous entretenir de ces dangers avec votre médecin avant de prendre la pilule. Bien que les anovulants aient des avantages marqués sur les autres méthodes de contraception, ils comportent des risques, inexistants avec toute autre méthode, et certains d'entre eux peuvent persister après avoir cessé la pilule. Seulement vous pouvez juger si les avantages en valent les risques.

Votre médecin est le mieux placé pour vous en expliquer les conséquences. Néanmoins, cette brochure vous aidera à comprendre les risques les plus importants. **Elle vous expliquera comment vous pouvez aider votre médecin à vous prescrire la pilule avec le moins de danger possible en l'informant de votre condition, et en étant au courant des tous premiers signes de complication éventuelle.**

S'il y a des choses que vous ne comprenez pas dans cette brochure, ou si vous désirez de plus amples informations sur d'autres méthodes contraceptives ou enfin si vous avez l'impression que vous ne devriez pas prendre la pilule, veuillez voir votre médecin, posez-lui vos questions et parlez-lui de vos appréhensions.

CE QUE SONT LES CONTRACEPTIFS ORAUX ET COMMENT ILS AGISSENT

Deux sortes de pilules peuvent être prescrites par un médecin.

1. La forme la plus courante est la pilule dite «en association» qui contient deux types d'hormones femelles synthétiques, un oestrogène et un progestogène. La dose de chacune et la sorte varient d'un produit à l'autre, mais la quantité d'oestrogène est très importante parce que l'efficacité aussi bien que certains des dangers des anovulants sont surtout en rapport avec la dose d'oestrogène.
2. L'autre forme, souvent appelée la «mini-pilule» contient une seule hormone femelle synthétique, soit un progestogène.

La pilule agit de la façon suivante:

(a) elle empêche la libération mensuelle d'un ovule (oeuf) par l'ovaire,

(b) elle altère le mucus produit par le col et ainsi ralentit la marche des spermatozoïdes à travers cette glaire pour atteindre l'utérus,

(c) advenant la libération d'un ovule par l'ovaire, la pilule agit aussi bien en ralentissant sa progression dans la trompe de Fallope qu'en diminuant la capacité du sperme de pénétrer cet ovule et ainsi de le fertiliser.

L'EFFICACITÉ DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Lorsque le taux d'oestrogène se situe entre 30 et 35 ug ou plus, et si la pilule est prise telle que prescrite, les contraceptifs oraux en association sont efficaces à 98 ou à plus de 99% (c'est-à-dire qu'il y a aura environ une grossesse si 100 femmes utilisent la pilule pendant un an).

La mini-pilule à base de progestogène seulement est légèrement moins efficace (96 à 97%) que celles contenant les deux hormones (anovulants en association).

AUTRES MOYENS POUR PRÉVENIR UNE GROSSESSE

Comme vous le verrez dans cette brochure, les contraceptifs oraux comportent plusieurs risques sérieux. D'autres méthodes contraceptives en ont moins. Elles sont en général moins efficaces que les anovulants, mais, proprement utilisées, elles peuvent l'être suffisamment pour certaines femmes. Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé dans chacune d'elles (le taux équivaut au nombre de patientes sur 100 qui deviendraient enceintes sur une période de 1 an).

TAUX DE GROSSESSE PAR 100 FEMMES PAR ANNÉE

Stérilet, 1 à 6
Diaphragme avec spermicide (crème ou gelée), 2 à 20
Condom, 3 à 36
Mousses vaginales, 2 à 29
Gelée et crèmes vaginales, 4 à 36
Méthode rythmique, tout genre, 1 à 47
—Méthode du calendrier, 14 à 47

—Méthode symptôthermique, 1 à 20
—Méthode symptôthermique avec coït post-ovulatoire seulement, 1 à 7
—Méthode de la glaire cervicale, 1 à 25
Aucune contraception, 60 à 80

Sauf pour le stérilet, les chiffres varient beaucoup parce que les gens diffèrent quant au bon usage de chaque méthode. Les vraies ferventes de telle ou telle méthode peuvent atteindre les taux au bas de l'échelle ci-dessus. Ces taux représentent une moyenne se rapportant à un grand nombre de patientes. D'autres patientes peuvent s'attendre à des taux se situant plutôt au milieu de l'échelle. Mis à part le stérilet, il faut un peu plus d'effort que le fait de prendre une pilule chaque soir pour se servir efficacement de ces méthodes, mais cet effort, beaucoup de couples l'accomplissent avec succès.

QUI DOIT S'ABSTENIR DE PRENDRE LA PILULE?

Il y a plusieurs groupes de femmes qui ne devraient pas prendre d'anovulants. La pilule est à déconseiller dans votre cas si vous souffrez ou avez déjà souffert des affections suivantes:

Pertes sanguines anormales de cause inconnue
Caillots, ou embolie, dans les jambes, aux poumons, dans les yeux ou ailleurs
Accident cérébro-vasculaire, crise cardiaque ou douleurs pré-cordiales (angine de poitrine)
Cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux
Tumeur du foie due à la pilule ou à d'autres produits contenant des oestrogènes
Jaunisse ou maladie du foie, si non guérie

Ne prenez pas la pilule si vous êtes enceinte ou soupçonnez de l'être.

CONDITIONS QUE VOTRE MÉDECIN VOUDRA SURVEILLER DE PRÈS OU QUI POURRAIENT L'AMENER À VOUS CONSEILLER UNE MÉTHODE CONTRACEPTIVE AUTRE QUE LA PILULE

Menstruations irrégulières ou très peu abondantes avant de prendre la pilule: Si cela est votre cas, ou si vous êtes jeune sans cycle menstruel régulier, une autre méthode peut être conseillée parce qu'en prenant la pilule il vous sera peut-être difficile de recouvrer un cycle normal ou de devenir enceinte après cessation du traitement.

Conditions des seins:
Allaitement maternel
Histoire familiale de cancer du sein
Troubles au niveau des seins tels que douleur, écoulement du mammelon, augmentation de volume ou nodules (bosses). Dans certaines circonstances vous pourriez avoir avantage à prendre la pilule alors que dans certaines autres des complications pourraient survenir.

Diabète
Hypertension
Taux anormal des graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
Usage du tabac
Céphalée migraineuse
Maladie du coeur ou des reins
Épilepsie
État dépressif
Fibrome utérin
Complications de la vésicule biliaire ou du pancréas
Asthme
Troubles lors d'une grossesse antérieure
Dispositions en vue d'une opération
Histoire de jaunisse ou autres troubles du foie

LES DANGERS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. **Troubles circulatoires** (incluant les embolies, ou caillots, dans les jambes, les poumons, le coeur, les yeux ou le cerveau).

   Les embolies constituent les complications graves les plus courantes des anovulants. Un caillot peut se manifester par un accident cérébro-vasculaire (s'il se loge au cerveau), par une crise cardiaque (s'il se loge dans un des vaisseaux du coeur), par une embolie pulmonaire (un caillot alors se forme dans une jambe ou au bassin, se détache et se rend aux poumons), ou par une atteinte ou perte d'un membre (si un caillot bloque un vaisseau d'un membre ou l'un des vaisseaux afférents). Tous et chacun peuvent causer la mort ou l'invalidité. Exceptionnellement, un caillot peut obstruer un vaisseau sanguin de l'oeil, pouvant provoquer une cécité ou un affaiblissement de la vue.

Nous avons la preuve que les risques d'embolie augmentent proportionnellement avec la teneur en oestrogène. Il est donc important de s'en tenir à un taux d'oestrogène le plus bas possible, en autant que l'anovulant utilisé comporte un taux de grossesse acceptable et ne cause pas de modifications inadmissibles de la menstruation.

Alors que les risques d'embolie augmentent avec l'âge chez toute personne, utilisatrice ou non de la pilule, leur accroissement avec les anovulants semble constant à tout âge.

L'usage du tabac chez les utilisatrices accroît la possibilité de troubles circulatoires sérieux. Ce risque augmente avec un usage excessif du tabac (15 cigarettes ou plus par jour) et devient assez marqué chez les patientes dépassant 35 ans. C'est pourquoi les femmes qui prennent la pilule, spécialement celles dépassant 30 ans, ne devraient pas fumer.

Les risques de troubles circulatoires graves encourus par les utilisatrices de la pilule apparaissent au tableau suivant:

Trouble circulatoire	Fréquence chez les utilisatrices
*Thrombophlébite (caillot avec inflammation veineuse d'une jambe)	1 par 10 000 (3 fois plus que chez les non-utilisatrices)
*Thromboembolie (caillot aux(x) poumons(s))	1 par 30 000 (4 fois plus que chez les non-utilisatrices)
*Accident cérébro-vasculaire	1 par 30 000 (3 fois plus que chez les non-utilisatrices)
*Crise cardiaque (patientes au-dessus de 35 ans qui fument)	1 par 5000 (3 fois plus que chez les non-utilisatrices

*Peut être fatal dans certains cas.

Chez les femmes qui ne prennent pas la pilule, les crises cardiaques sont plus fréquentes en présence de certains facteurs de risque tels que l'âge, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète et l'usage du tabac. En l'absence de ces facteurs, l'usage de la pilule peut doubler le danger d'une crise cardiaque. Par ailleurs l'association pilule-cigarettes (surtout en excès) augmente encore beaucoup la possibilité d'une telle crise. Les patientes qui prennent la pilule et qui fument sont 10 fois plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque que celles qui n'en prennent pas et ne fument pas. En présence d'autres facteurs de risque, le danger d'une crise cardiaque peut être considérablement augmenté.

Des études ont démontré qu'en plus des embolies, les personnes qui prennent des anovulants sont deux fois plus que les autres sujettes aux hémorragies cérébrales.

Tout porte à croire que certains des effets sur le système circulatoire peuvent persister un certain temps après cessation des anovulants.

2. Manifestations tumorales

L'administration continue et prolongée d'oestrogène (un des ingrédients de la pilule) chez certains animaux peut causer des cancers du sein, du col, du vagin et du foie. Ceci laisserait croire que la pilule peut causer le cancer chez l'être humain. Cependant, les études faites à ce jour chez les femmes qui prennent des anovulants n'ont pas confirmé ce fait.

Les patientes ayant une histoire familiale chargée de cancer du sein, ou qui présentent des nodules ou gonflements aux seins, ou des écoulements du mammelon, devraient subir de fréquents examens chez leur médecin si elles choisissent la pilule de préférence à d'autres méthodes contraceptives. Cela s'applique aussi à celles qui, par leur mère, ont été exposées au DES (diethylstilboestrol, un oestrogène) avant leur naissance. Plusieurs études ont montré un moindre risque de lésion bénigne du sein chez les utilisatrices de la pilule que chez les autres. Il reste tout de même que nous n'avons aucune preuve à l'effet que les anovulants actuellement disponibles (à base d'oestrogène et de progestogène combinés ou à base de progestogène seul) puissent augmenter les risques de cancer du sein.

L'on sait que les femmes qui prennent la pilule, ou qui l'ont déjà prise, sont moins sujettes au cancer de l'endomètre (tunique interne de l'utérus) et de l'ovaire.

Une étude a rapporté que le mélanome malin (sorte de cancer cutané), le cancer du tractus urinaire et le cancer de la thyroïde se voyaient plus souvent chez les utilisatrices de la pilule par rapport aux autres.

On a associé l'apparition de certaines tumeurs du foie, bien que rares, bénignes ou malignes, à l'usage d'anovulants, à court ou à long terme. Les tumeurs bénignes ne se propagent pas, mais elles peuvent se rupturer pour causer une hémorragie interne, mortelle parfois.

3. Les dangers pour le foetus, lorsqu'un anovulant est utilisé au cours d'une grossesse ou immédiatement avant

Les contraceptifs oraux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse parce qu'ils peuvent nuire au développement du foetus. Un risque accru d'anomalie cardiaque et des membres a été associé à l'usage d'hormones sexuelles, y compris les anovulants, pendant la grossesse. En plus, la fille en formation dans le sein d'une mère qui a pris du DES (oestrogène appelé diethylstilboestrol) au cours de sa grossesse, risque de développer un cancer du vagin ou du col dans son adolescence ou au début de sa vie adulte. On a rapporté aussi des anomalies urinaires et génitales chez les foetus mâles ainsi exposés. Il est possible, bien que ceci n'ait pas été prouvé, que d'autres oestrogènes, tels ceux des anovulants, puissent avoir le même effet chez l'enfant si la mère en prend pendant la grossesse.

Si une femme devient enceinte immédiatement après un traitement aux anovulants, il n'y a pas de raison de croire que le bébé a plus de risque d'être anormal. Lorsqu'une femme cesse les contraceptifs oraux afin de devenir enceinte, son médecin peut lui conseiller une méthode de substitut pour une brève période.

4. Troubles de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de la pilule sont plus sujettes que les autres à avoir des troubles de la vésicule biliaire nécessitant une opération. Ce risque peut se manifester dès la première année et peut doubler après 4 ou 5 ans d'usage.

5. Autres effets secondaires des contraceptifs oraux

Certaines utilisatrices éprouvent des effets secondaires qui peuvent être désagréables mais inoffensifs.

Sensibilité aux seins, nausées et vomissements, gain ou perte de poids, ou oedème des chevilles peuvent survenir. Des points noirs sur la peau, particulièrement au visage, peuvent apparaître et persister. La plupart de ces manifestations sont plus fréquentes avec les anovulants en association contenant 50 ug ou plus d'oestrogène.

Des pertes sanguines inattendues ou des changements du cycle menstruel habituel peuvent survenir. Les pertes sanguines irrégulières sont fréquentes avec la mini-pilule (progestogène seul). Ceci peut se produire aussi avec les anovulants combinés contenant moins que 50 ug d'oestrogène, mais disparaît généralement après quelques cycles. Il n'y a pas de raisons dans ces cas de cesser la pilule avant de consulter votre médecin.

L'aggravation d'une migraine, l'asthme, l'épilepsie ou les troubles du rein et du coeur sont des effets secondaires plus importants et sont causés par une rétention hydrique (rétention d'eau) qui a tendance à se manifester avec les anovulants. Parmi les autres effets secondaires, notons l'augmentation de volume d'un fibrome utérin pré-existant, la dépression et les troubles du foie avec ictère (jaunisse). Une augmentation des sucres et des graisses dans le sang peut se produire; l'effet à long terme de ce phénomène est inconnu. Quelques utilisatrices développent une hypertension qui peut persister après cessation de la pilule. L'hypertension peut provoquer des troubles graves aux reins et au système circulatoire. Il faut vérifier la tension artérielle souvent s'il y a une histoire de toxémie de grossesse, de troubles rénaux ou de pression artérielle élevée.

D'autres réactions ont été occasionnellement rapportées, comme l'envie fréquente d'uriner, une légère dysurie, troubles du rein, y compris la défaillance rénale avec hémolyse, la nervosité, des étourdissements, augmentation ou perte de cheveux, augmentation ou diminution de la libido, changement d'appétit, cataractes, et le besoin de changer de verres de contact ou l'impossibilité de les utiliser.

La fonction menstruelle ou la fertilité peuvent être retardées après la cessation des anovulants. Ceci est vrai surtout pour les femmes qui présentaient déjà des irrégularités menstruelles avant de prendre la pilule. Tel que mentionné plus tôt, il est sage de retarder un peu toute tentative de grossesse.

DANGERS DES ANOVULANTS COMPARÉS À CEUX DES AUTRES MÉTHODES CONTRACEPTIVES

Les nombreuses études faites sur les dangers des contraceptifs oraux et des autres méthodes ont été analysés dans le but d'évaluer les risques de mortalité en rapport avec chacune d'elle. **Ces risques comportent deux volets:** (a) **le danger de la méthode elle-même** (par exemple, le danger qu'un anovulant provoque une mortalité par embolie) et (b) **le danger de mort due à une grossesse en cas d'échec de la méthode.**

Nous pouvons voir dans le tableau ci-dessous les risques de mortalité par 100 000 patientes chaque année selon les diverses méthodes contraceptives. Ces chiffres sont basés sur nos connaissances actuelles; ils peuvent changer advenant de nouvelles données. Il faut garder à l'esprit que ces risques comportent deux volets tel qu'il est expliqué plus haut.

Risques de mortalité par 100 000 femmes par année due aux méthodes contraceptives et à la grossesse

Méthode contraceptive	Catégories d'âge		
	15-24	25-34	35-44
Aucune méthode	7,2	12,0	27,0
La pilule — sans tabac	0,6	1,6	23,0
La pilule — avec tabac	3,0	10,2	84,5
Stérilet	1,2	1,3	2,0
Condom	1,4	0,4	0,4
Diaphragme, spermicides	1,6	1,2	2,5
Méthode rythmique	2,0	1,6	3,2

Ce tableau nous montre que le risque de mortalité découlant des diverses méthodes contraceptives est bas et inférieur à celui encourru en l'absence de tout moyen contraceptif, excepté pour les utilisatrices de la pilule dépassant 35 ans et qui fument. Par exemple, jusqu'à l'âge de 35 ans, le risque de mortalité, découlant d'une grossesse involontaire chez les femmes ne pratiquant aucune contraception est environ 8 fois celui des femmes qui utilisent la pilule et qui ne fument pas. En plus, à tout âge, le risque de mortalité due à une grossesse inattendue avec un moyen contraceptif traditionnel est généralement égal ou inférieur à celui découlant des contraceptifs oraux.

Le taux de mortalité attribué à la pilule chaque année pourrait être réduit à 1/7 (un septième) si aucune utilisatrice ne fumait, et si personne ne prenait la pilule après 35 ans.

Par comparaison, le risque de mortalité par 100 000 femmes chaque année est d'environ 5 pour la ligature des trompes (stérilisation) et d'environ 1 à 4 pour les avortements thérapeutiques au début d'une grossesse.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES ANOVULANTS

Malgré les risques inhérents à la pilule, on en a rapporté certains avantages pour la santé (à part la contraception).

1. Les anovulants en association peuvent réduire la fréquence du cancer de l'endomètre et des ovaires. Bien que les oestrogènes **utilisés seuls** favorisent l'apparition des cancers de l'endomètre, l'associaton oestrogène-progestogène semble exercer un rôle protecteur sur l'utérus et les ovaires. Par exemple, on estime que la

pilule cause 500 mortalités par année aux États-Unis (patientes de tout âge, incluant celles qui fument); par contre, elle prévient annuellement 850 mortalités par cancer de l'ovaire.

2. La pilule peut réduire les probabilités de lésions bénignes du sein.
3. La pilule peut diminuer les probabilités de kystes ovariens.
4. La pilule semble avoir un effet protecteur contre les infections tubaires et les inflammations pelviennes. Ces infections sont graves et peuvent être cause de stérilité ou de grossesse ectopique (tubaire).
5. Les utilisatrices de la pilule perdent moins de sang aux menstruations et ont des cycles plus réguliers. Ceci diminue les possibilités d'anémie ferriprive.
6. L'usage de la pilule peut diminuer l'intensité des crampes ou douleurs menstruelles (dysménorrhée) et de la tension prémenstruelle.

L'EXAMEN PÉRIODIQUE

Une évaluation médicale complète avec antécédents familiaux s'impose avant toute prescription de contraceptifs oraux. À cette occasion, de même qu'après trois mois et annuellement par la suite, on procède généralement à la vérification de la tension artérielle, et à l'examen des seins, de l'abdomen, des organes génitaux et des membres. Un frottis vaginal (Papanicolaou) et une analyse d'urine sont de routine à la première visite et lors de l'examen annuel.

SI VOUS DÉCIDEZ DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX...

Si vous et votre médecin jugez que, pour vous, les avantages de la pilule l'emportent sur les risques, sachez qu'un examen médical périodique est nécessaire.

> Vous devez savoir que la cigarette augmente le risque de complications graves au niveau du coeur et des vaisseaux si vous prenez des contraceptifs oraux. Ce danger augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes (15 ou plus par jour), et est davantage marqué au-dessus de 35 ans. On conseille aux utilisatrices d'anovulants de ne pas fumer.

1. Prenez les comprimés seulement selon l'avis de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Il est important de prendre les pilules exactement comme prescrites; autrement vous pouvez devenir enceinte.
2. L'usage des contraceptifs oraux n'est pas à conseiller en général après l'âge de 35 ans. Vous devriez consulter votre médecin à ce sujet.
3. Consultez votre médecin au moins une fois l'an.
4. **Soyez toujours aux aguets des signes de complications grave; appelez immédiatement votre médecin si l'un des symptômes suivants apparaît:**

   Douleur thoracique aiguë, expectoration sanguine, ou une oppression soudaine, «manque de souffle» (embolie pulmonaire possible)
   Douleur au mollet (thrombose possible dans la jambe)
   Douleur pré-cordiale en étau ou serrement (possibilité de crise cardiaque)
   Céphalée intense soudaine ou vomissement, étourdissement ou perte de conscience, trouble de la vision ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité dans un bras ou une jambe (possibilité d'embolie cérébrale)
   Perte de vision soudaine, partielle ou complète (possibilité d'une embolie oculaire)
   Douleur intense ou tuméfaction à l'abdomen (possibilité d'une tumeur du foie)
   Dépression grave
   Coloration jaune de la peau (jaunisse ou ictère)
   Oedème (inflammation) inhabituel des extrémités
   Nodule au sein (demandez à votre médecin de vous montrer comment examiner vous-même vos seins régulièrement).
5. Ne prenez jamais de contraceptifs oraux au moindre doute d'une grossesse. Ils ne peuvent empêcher un début de grossesse de continuer, et dans ce cas ils peuvent nuire au développement normal du foetus.
6. Si vous désirez devenir enceinte, il se peut que votre médecin vous conseille de cesser la pilule et de retarder cette grossesse jusqu'après au moins une première menstruation normale. Demandez l'avis de votre médecin à ce sujet, et demandez-lui conseil quant à une méthode contraceptive de remplacement dans l'intervalle.
7. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, consultez votre médecin avant de recommencer les anovulants. On sait que les hormones contenues dans la pilule pénètrent dans le lait maternel et peuvent en réduire le débit.
8. Si pour une raison quelconque vous devez subir une intervention chirurgicale, faites savoir à votre chirurgien que vous prenez des anovulants; vous pourrez ainsi recevoir les conseils appropriés pour cesser la pilule, s'il le faut, un mois avant l'opération, et la remplacer par une autre méthode.
9. S'il vous arrive de consulter un autre médecin, n'oubliez pas de lui dire que vous prenez des contraceptifs oraux.
10. Il est important d'aviser votre médecin de toute autre médication que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre (avec ou sans prescription) en même temps que les contraceptifs oraux.